

**Einfluss kardialer Funktionsparameter und Begleitvitien auf  
schweregradbestimmende echokardiographische Parameter der  
Aortenstenose -  
Eine systematische Analyse im Modellkreislauf**

**Dissertation**

**zur Erlangung des akademischen Grades**

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der medizinischen Fakultät**

**der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

**von Felix Katte**

**geboren am 14. August 1992 in Friedrichroda**

**Gutachter:**

- 1. Prof. Dr. Alexander Lauten, Jena**
- 2. Prof. Dr. Hans Reiner Figulla, Jena**
- 3. PD Dr. Jan-Malte Sinning, Bonn**

**Tag der öffentlichen Verteidigung: 04.07.2017**

# **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	5
1 Zusammenfassung .....	7
2 Einleitung .....	9
2.1 Aortenklappenstenose .....	9
2.1.1 Epidemiologie und Ätiologie .....	9
2.1.2 Pathogenese .....	10
2.1.3 Diagnostik und Klinik .....	11
2.1.4 Schweregradbestimmung in der Routinediagnostik.....	11
2.1.5 Therapie.....	13
2.1.6 Low-gradient Aortenstenose .....	15
3 Ziele der Arbeit .....	16
4 Material und Methoden .....	17
4.1 Materialien .....	17
4.2 Aufbau des Versuchskreislaufes .....	18
4.2.1 Der Harvard-Ventrikel .....	19
4.2.2 Die „Blutersatzlösung“ .....	19
4.2.3 Das Compliance-Element.....	20
4.2.4 Die Herzklappenprothesen .....	22
4.2.5 Der systemische Kreislaufwiderstand .....	26
4.2.6 Venöses Kapazitätsmodul und Thermoelement.....	28
4.3 Methoden.....	29
4.3.1 Messserien und Parameter.....	29
4.3.2 Eichung des Compliance-Elementes .....	30
4.3.3 Anpassung des systemischen Widerstandes.....	31
4.3.4 Messmethoden.....	32
4.3.5 Die Statistik und Analyse der Messdaten.....	35

4.4 Ablauf der Messungen .....	36
4.4.1 Messungen bei kompetenter Mitralklappe .....	36
4.4.2 Messungen mit Mitralinsuffizienz .....	37
5 Ergebnisse .....	39
5.1 Einfluss des Schlagvolumens auf MPG und AVA bei hochgradiger Aortenstenose.....	39
5.2 Einfluss des peripheren Widerstandes auf MPG und AVA bei Aortenstenose .....	42
5.3 Einfluss der Compliance auf MPG und AVA bei Aortenstenose .....	45
5.4 Beeinflussung von MPG und AVA durch eine Mitralinsuffizienz .....	48
5.4.1 Einfluss des Schlagvolumens auf MPG und AVA bei Mitralinsuffizienz.....	48
5.4.2 Einfluss des peripheren Widerstandes auf MPG und AVA bei Mitralinsuffizienz	52
5.4.3 Einfluss der Compliance auf MPG und AVA bei Mitralinsuffizienz .....	55
5.5 Das physiologischer Extrem – Einfluss von Extremwerten auf MPG und AVA .....	58
6 Diskussion .....	62
6.1 Analysen bei Aortenstenose bei kompetenter Mitralklappe .....	63
6.1.1 Einfluss von Schlagvolumen und Herzfrequenz .....	63
6.1.2 Einfluss des peripheren Widerstandes.....	65
6.1.3 Einfluss der Compliance .....	67
6.2 Analysen bei Aortenstenose und begleitender Mitralinsuffizienz .....	69
6.2.1 Einfluss des Schlagvolumens .....	69
6.2.2 Einfluss des peripheren Widerstandes.....	71
6.2.3 Einfluss der Compliance .....	72
6.2.4 Physiologische Extremwerte .....	73
6.3 Limitationen .....	75
7 Schlussfolgerung .....	77
8 Literatur- und Quellenverzeichnis.....	78
9 Addendum .....	84
Ehrenwörtliche Erklärung .....	89

## Abkürzungsverzeichnis

AS	Aortenstenose
AVA	Aortic Valve Area
BSA	Body Surface Area
C	Compliance
CW	Continuous-Wave
EROA	Effective Regurgitant Orifice Area
EF	Ejektionsfraktion
$\eta$	Viskosität
HF	Herzfrequenz
HZV	Herzzeitvolumen
I	Stromstärke
K	universelle Gaskonstante
l	Länge
LVOT	Left Ventricular Outflow Tract
MI	Mitralinsuffizienz
MPG	Mean Pressure Gradient
Max PG	Maximum Pressure Gradient
n	Stoffmenge
P	Druck
$\Delta P$	Druckdifferenz
PW	Pulsed-Wave

r	Radius
R	Widerstand
RR	Blutdruck
r.p.m.	revolutions per minute
SV	Schlagvolumen
SVR	Systemic Vascular Resistance
T	Temperatur
U	Spannung
V	Volumen
$V_{\max}$	maximale Flussgeschwindigkeit
$\Delta V$	Volumenänderung
VTI	Zeit-Geschwindigkeits-Integral

# 1 Zusammenfassung

Die Schweregradbeurteilung der Aortenstenose (AS) erfolgt echokardiographisch mit der Messung des mittleren transvalvulären Gradienten (MPG), der maximalen Flussgeschwindigkeit ( $v_{\max}$ ) und der Berechnung der Klappenöffnungsfläche (AVA). Nach den aktuellen Empfehlungen der Leitlinien ist eine Therapie indiziert bei einer symptomatischen AS mit einem MPG  $> 40$  mmHg und einer AVA  $< 1$  cm<sup>2</sup>. Allerdings werden diese Parameter in vivo durch zahlreiche Kreislaufparameter (z.B.: Schlagvolumen, Begleitvitien, etc.) beeinflusst, deren Wirkung auf dem Gradienten und die Flussgeschwindigkeit im Rahmen der Schweregradevaluation der AS kaum untersucht und unverstanden ist. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist daher, den Einfluss von kreislaufspezifischen Funktionsparametern, respektive dem Schlagvolumen (SV), der Herzfrequenz (HF), des peripheren Widerstandes (SVR) und der Compliance (C), sowie von Begleitvitien (Mitralinsuffizienz) auf die echokardiographisch bestimmten Werte für den MPG bzw. die AVA und damit die Schweregradeinschätzung systematisch zu analysieren.

Hierzu wurde ein pulsatile Kreislaufmodell entwickelt, in dem die Hämodynamik der hochgradigen AS unter Anpassung verschiedener Kreislaufparameter (SV, SVR, etc.) und Begleitvitien untersucht werden kann. Dazu wurden biologische Klappen (N = 22) jeweils auf Aorten- bzw. Mitralposition platziert.

Die systematische Analyse des Einflusses von leichtgradiger und hochgradiger Mitralinsuffizienz (MI), sowie dem SV, des SVR und der C auf den MPG und die AVA wurde mit Hilfe einer dopplerechokardiographischen Messung durchgeführt. In Abwesenheit einer MI führt der schrittweise Anstieg des SV bei gegebener AVA zu einem korrespondierenden Anstieg des transvalvulären MPG. Eine zusätzliche leicht- oder hochgradige MI führt zu einem signifikanten Abfall des Vorwärtsschlagvolumens ( $70,9 \pm 1,1$  ml vs.  $60,8 \pm 1,6$  ml vs.  $47,4 \pm 1,1$  ml;  $p = 0,02$ ), weil das mitrale Regurgitationsvolumen zu einer Abnahme des Vorwärtsschlagvolumens über der AS führt. Dies war assoziiert mit einer Reduktion des transvalvulären MPG ( $57,1 \pm 9,4$  mmHg vs.  $48,6 \pm 13,8$  mmHg vs.  $33,64 \pm 9,5$  mmHg;  $p = 0,035$ ). Hingegen änderte sich die berechnete AVA nicht signifikant (ohne MI:  $0,53 \pm 0,04$  cm<sup>2</sup>; mit MI:  $0,52 \pm 0,05$  cm<sup>2</sup>;  $p = 0,932$ ). In der Konfiguration des Kreislaufes mit schwerer AS ohne MI ist weder eine Änderung des SVR ( $p = 0,515$ ) noch der C ( $p = 0,363$ ) mit einer signifikanten Änderung von MPG oder AVA assoziiert. Auch bei schwerer AS und gleichzeitiger hochgradiger MI führt ein Anstieg des SVR nicht zu einer signifikanten Änderung des MPG ( $p = 0,608$ ).

Während systemische Parameter (SVR und C) nur einen geringen Einfluss auf das Vorwärtsschlagvolumen haben, existiert in vitro ein direkter Zusammenhang zwischen dem begleitenden Auftreten einer hochgradigen MI und der Reduktion des Vorwärtsschlagvolumens. Durch den Abfall des Vorwärtsschlagvolumens ist die Messung des transvalvulären MPG nicht mehr repräsentativ für den Schweregrad der AS, denn sowohl der MPG als auch die  $V_{\max}$  sind flussabhängig und können signifikant beeinträchtigt sein, wenn das SV bei begleitender MI abnimmt. Im Kontrast dazu ist die berechnete AVA, welche aufgrund der Beeinflussung durch verschiedene Messgrößen eher fehlerbehaftet ist, ein robuster Parameter bei der Evaluation der AS, wenn gleichzeitig eine MI vorliegt.



## **2 Einleitung**

### **2.1 Aortenklappenstenose**

#### **2.1.1 Epidemiologie und Ätiologie**

Die AS ist in Europa, sowie den USA die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung nach der arteriellen Hypertonie und der koronaren Herzkrankheit (Daniel et al. 2006b) und auch im Jahr 2013 stellten Herz-Kreislauserkrankungen die häufigste Todesursache in Deutschland dar (Statistisches\_Bundesamt 2013).

Aortenklappenerkrankungen nehmen mit dem Lebensalter zu. Im Alter zwischen 75 – 86 Jahren beträgt somit die Prävalenz einer kritischen AS 2,9 %. Gleichzeitig liegt in diesem Patientenkollektiv bei 40 % eine milde und bei 13 % eine schwere Aortenklappensklerose vor, welche als Vorstufe der kalzifizierenden AS gilt (Lindroos et al. 1993). Bis vor einigen Jahrzehnten wurde angenommen, dass es sich bei dieser kalzifizierenden AS um einen degenerativen Prozess handelt. Aufgrund des Nachweises von Apolipoproteinen, sowie chronischen Entzündungszellen, Makrophagen und T-Lymphozyten in der frühen, sowie terminalen AS, aber nicht in histologisch normalen Regionen, ist davon auszugehen, dass es sich um einen aktiven Prozess handelt, ähnlich der Arteriosklerose (O'Brien et al. 1996). Unterstützt wird diese Hypothese durch das Auffinden von Verknöcherungsherden bei terminalen Herzklappenerkrankungen, welche wahrscheinlich assoziiert sind mit pathologischen Mikrofrakturen in einer kalzifizierten Klappe (Mohler et al. 2001). Zu den Risikofaktoren der Entstehung einer AS zählen das Alter, männliches Geschlecht, Rauchen und eine Vorgeschichte mit arterieller Hypertonie. Andere signifikante Faktoren sind die Größe, sowie ein hohes Level an Lipoprotein (a) und LDL-Cholesterin (Stewart et al. 1997). Die AS geht ebenso mit einem nachteiligen kardiovaskulären Outcome einher, da das Risiko an einer kardiovaskulären Ursache zu sterben oder einen Myokardinfarkt zu erleiden um zirka 50 % steigt, wenn eine Aortensklerose vorliegt (Otto et al. 1999). Andere Ursachen für das Auftreten einer AS, wie die postrheumatische AS, sind in der westlichen Welt aufgrund konsequenter antibiotischer Therapie von Streptokokkeninfektionen deutlich seltener (Herold 2014).

### 2.1.2 Pathogenese

Aufgrund der Aortenklappenstenose kommt es im linken Ventrikel zu einer chronischen Druckbelastung, worauf dieser mit einer konzentrischen Hypertrophie reagiert, um den systolischen Wandstress über einen langen Zeitraum im Normalbereich halten zu können. Aufgrund dieser Hypertrophie entwickelt sich eine diastolische Dysfunktion und die koronare Flussreserve nimmt ab. Sobald die Hypertrophie inadäquat wird, steigt der Wandstress und verursacht dadurch eine hohe Nachlast mit einer Abnahme der Auswurfraction (Daniel et al. 2006b).

Die Progredienz der Aortenklappenstenose zeigt sich mit einer durchschnittlichen Zunahme der maximalen Aortenklappenflussgeschwindigkeit von 0,3 m/s pro Jahr bzw. einer Zunahme des mittleren Druckgradienten über die Aortenklappe um 8 mmHg pro Jahr. Gleichzeitig nimmt die Aortenklappenöffnungsfläche mit zirka 0,1 cm<sup>2</sup> pro Jahr ab (Otto et al. 1989). Die hämodynamische Progression der Aortenklappenstenose ist jedoch nicht konstant und zeigt bei Patienten mit einer kalzifizierten Aortenklappe oder mit einer koronaren Herzkrankheit eine signifikant schnellere Progression (Rosenhek et al. 2004). Durch die Kompensationsmechanismen des Ventrikels bleiben die Patienten lange asymptomatisch. Bei diesen Patienten kann man mittels der Flussgeschwindigkeit, der Änderungsquote der Flussgeschwindigkeit und dem funktionalen Status eine Aussage über das klinische Outcome treffen (Otto et al. 1997). Es zeigt sich, dass mit Beginn von Symptomen sich die Prognose rapide verschlechtert und die durchschnittliche Überlebensdauer ohne Therapie lediglich 2 - 3 Jahre beträgt (Ross und Braunwald 1968). Somit kann ein Ersatz der Aortenklappe bei asymptomatischen Patienten auch mit schwerer Aortenklappenstenose relativ sicher bis zu den Auftreten von Symptomen verschoben werden, danach gilt ein schnellst möglicher Ersatz (Rosenhek et al. 2000).

### **2.1.3 Diagnostik und Klinik**

Die klassische Symptomtrias der Aortenklappenstenose setzt sich aus Belastungsdyspnoe, Angina pectoris und Synkopen zusammen. Belastungsdyspnoe ist hierbei das häufigste Initialsymptom. Die Angina pectoris entsteht nicht zwangsläufig durch eine begleitende koronare Herzkrankheit, sondern kann durch die relative Myokardischämie des hypertrophen Ventrikels entstehen (Arastéh et al. 2013). Bei der Auskultation imponiert die AS mit einem spindelförmigen, rauen Systolikum mit P.m. im 2. ICR rechts parasternal mit Fortleitung in die Carotiden. EKG und Röntgen des Thorax sind unspezifisch und zeigen Anzeichen einer Linksherzhypertrophie. Die Echokardiographie ist die Methode der Wahl um eine AS zu diagnostizieren. Dabei werden mittlerer und maximaler Gradient, sowie die Aortenklappenöffnungsfläche und maximale Flussgeschwindigkeit über die Aortenklappe bestimmt (Daniel et al. 2006b).

### **2.1.4 Schweregradbestimmung in der Routinediagnostik**

Die Dopplerechokardiographie stellt die bevorzugte Technik zur Diagnostik und Beurteilung einer Aortenklappenstenose und deren Schweregrad dar (Baumgartner et al. 2009). Da die Messung der Aortenklappenöffnungsfläche oft fehlerhaft ist und sich in der klinischen Praxis weniger robust zeigt als der Druckgradient über die Klappe, reicht eine Erhebung der Aortenklappenöffnungsfläche alleine nicht aus. Somit erfolgt die klinische Entscheidung in Kombination aus Flussrate, Druckgradient, ventrikuläre Funktion, Größe und Dicke der Ventrikelwand, Grad der Klappenverkalkung und Blutdruck, sowie des funktionellen Status (Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of et al. 2012).

Aus diesen Werten ergibt sich die Definition einer Aortenklappenstenose wie folgt:

Kriterien	Schwere Aortenklappenstenose
Aortenklappenöffnungsfläche (in cm <sup>2</sup> )	< 1,0
Indexgebundene Klappenöffnungsfläche (in cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> BSA)	< 0,6
Mittlerer Druckgradient (in mmHg)	> 40
Maximale Jet-Geschwindigkeit (in m/s)	> 4,0
Geschwindigkeitsverhältnis	< 0,25

Tabelle 1: Echokardiographische Kriterien für die Definition einer schweren AS nach der ESC

Eine weitere Definiton der Aortenklappenstenose erfolgte durch American College of Cardiology/American Heart Association:

Kriterien	Leichte Stenose	Mittelschwere Stenose	Schwere Stenose
Maximale Jet-Geschwindigkeit (in m/s)	2,0 – 2,9	3,0 – 3,9	≥ 4
Mittlerer Druckgradient (in mmHg)	< 20	20 - 39	≥ 40

Tabelle 2: Stadien der Aortenklappenstenose nach ACC/AHA (Nishimura et al. 2014)

### 2.1.5 Therapie

Die Behandlung der Aortenklappenstenose gliedert sich in einen operativen oder interventionellen Ersatz der Klappe, sowie in supportive Therapien, wie z.B.: bei begleitender arteriellen Hypertonie.

Die Hauptindikation für den Klappenersatz ist das Auftreten von Symptomen, da die Prognose dieser Patientenpopulation ohne Therapie sehr schlecht ist (Ross und Braunwald 1968). Der Klappenersatz bei asymptomatischen Patienten wird hingegen kontrovers diskutiert (Rosenhek et al. 2002). Eine generelle Indikation für asymptomatische Patienten mit schwerer AS ist nicht gerechtfertigt und es muss eine individuelle Risikostratifizierung stattfinden. Hilfreich bei dieser Stratifizierung können Belastungstest sein, womit die tatsächliche Symptommfreiheit überprüft wird (Amato et al. 2001). Somit ist es relativ sicher, besonders bei jungen Patienten, auf eine frühzeitige Operation zu verzichten bis Symptome auftreten (Rosenhek et al. 2000). Im Gegensatz dazu stellen jene Patienten mit einer Zunahme der Aortenflussgeschwindigkeit von  $> 0,3$  m/s pro Jahr eine Hochrisikogruppe dar (Rosenhek et al. 2000). Hier kann ein elektiver Ersatz der Klappe in Erwägung gezogen werden (Iung et al. 2002). Ebenso kann bei Koexistenz von einer koronaren Herzkrankheit oder einer Mitralklappenerkrankung ein Herzklappenersatz in Betracht gezogen werden (Davies et al. 1991). Bei koronarer Herzkrankheit gilt, dass nur eine schwere Aortenklappenstenose (Gradient  $> 40$  mmHg) in einer kombinierten Operation mitbehandelt werden soll, während bei einer mittelschweren Aortenklappenstenose kein Klappenersatz angestrebt wird (Karagounis et al. 2004). Denn bei der kombinierten Operation ist sowohl die 10-Jahres Mortalität als auch die operative Mortalität höher, die Komplikationsrate durch die ersetzte Herzklappe um 2 % - 6 % pro Jahr höher und nur 12 % der Patienten mit einer leichten Aortenklappenstenose entwickeln in 10 Jahren eine schwere Stenose (Eslami und Rahimtoola 2003) (Odell et al. 1996). Ebenso bedacht werden sollte die Ätiologie der Aortenklappenstenose, so ist die Progression von kongenitalen bikuspiden Klappenstenose oder postrheumatischen Stenosen langsamer im Kontrast zur verkalkten Aortenklappenstenose und nur bei schneller Progression sollte eine kombinierte Operation in Betracht gezogen werden (Filsoufi et al. 2002). Als weitere Indikation für einen Herzklappenersatz ist eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion zu nennen. Denn dadurch kann eine deutlichen Verbesserung der Symptome und Ejektionsfraktion erreicht werden, sowie das langfristige Überleben nimmt dadurch nicht ab (Connolly et al. 1997). Hingegen werden schwere linksventrikuläre Hypertrophie oder ventrikuläre Rhythmusstörungen nicht als Operationsindikation anerkannt (Bonow et al. 1998).

Eine reine medikamentöse Therapie der Aortenklappenstenose existiert nicht. Entwickeln Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose Beschwerden, sollte ein Ersatz der Klappe schnellst möglich angestrebt werden. Ist aufgrund von Komorbiditäten oder des Wunsches des Patienten dies nicht möglich, profitieren Patienten mit einer Herzinsuffizienz von einer Therapie mit ACE-Hemmern und Diuretika (Daniel et al. 2006b). Bei bestehender Angina pectoris kann auch eine Gabe von Betablockern erfolgen, was bei Patienten mit Herzinsuffizienz wiederum vermieden werden sollte (Bonow et al. 1998).

Ein weiteres Problem ist die hohe Prävalenz von zirka 63 % bei Männer und 52 % bei Frauen für das Auftreten einer arteriellen Hypertonie in Deutschland (Horacek et al. 2012). Dies macht häufig eine antihypertensive Therapie nötig, auch wenn die Patienten eine asymptomatische Aortenklappenstenose aufweisen. Es zeigte sich, dass ACE-Hemmer von diesen Patienten mit leichter und mittelschwerer Aortenklappenstenose gut vertragen wurde und die linksventrikuläre Funktion erhalten blieb (O'Brien et al. 2004). Gleichmaßen konnten periphere Vasodilatoren (z.B.: Nitroprusside) zu hämodynamischen Verbesserungen bei linksventrikulärer Dysfunktion führen und eine ACE-Hemmer-Therapie die Dyspnoe bei symptomatischen Aortenklappenstenosen reduzieren. Trotzdem gilt hierbei größte Sorgfalt, da Patienten, welche an einer Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion und niedrigen normalen Blutdruck leiden, dazu geneigt sind, in eine medikamentös induzierte Hypotension zu gleiten (Chockalingam et al. 2004). Als Alternative zu der medikamentösen Therapie bei Herzinsuffizienz, welche eine schlechte Prognose aufweist, etabliert sich die „transcatheter aortic valve implantation“ (TAVI) bei Hochrisikopatienten mit einer sogenannten „low-gradient“ AS. Dieses Verfahren weist bei Hochrisikopatienten zwar eine signifikant höhere Mortalität auf, führt aber zu einer funktionellen Verbesserung und einem signifikanten Anstieg der Lebensqualität (Lauten et al. 2012). Dieses Verfahren stellt auch eine Alternative zu dem operativen Ersatz der Aortenklappe dar.

### 2.1.6 Low-gradient Aortenstenose

Liegt das Herzzeitvolumen im Normalbereich ist eine schwere AS bei einem mittleren Gradienten  $< 40$  mmHg unwahrscheinlich. Ist jedoch der Fluss (HZV) vermindert und dadurch der mittlere Druckgradient erniedrig, obwohl gleichzeitig eine schwere AS vorliegt, spricht man von einer sogenannten „low flow – low gradient“ AS. Diese „low-gradient“ AS ist gekennzeichnet durch eine MPG  $< 40$  mmHg bei einer errechneten Klappenöffnungsfläche  $< 0,6$  cm<sup>2</sup>. Diese Konstellation findet man vor allem bei Patienten mit einer schlechten systolisch linksventrikulären Funktion. Hier schließt ein mittlerer Gradient  $< 40$  mmHg und eine kleine Aortenklappenöffnungsfläche eine schwere AS nicht aus (Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of et al. 2012).

Man unterscheidet hierbei zwischen einer fixen AS und einer flussabhängigen kleinen Aortenklappenöffnungsfläche (pseudoschwere AS) bei nur leichter oder mittelschwerer Aortenklappenstenose aufgrund des geringen Schlagvolumens (deFilippi et al. 1995). Denn die kalkulierte Klappenöffnungsfläche ist direkt proportional zum Fluss über die Klappe (Burwash et al. 1994). Hilfreich bei dieser Problematik kann die niedrig dosierte Dobutamin Stressechokardiographie sein. Hierbei wird beobachtet, dass sich bei einer fixen AS die Klappenöffnungsfläche nur sehr gering ändert, es aber zu einem signifikanten Anstieg des Gradienten kommt. Im Gegensatz dazu kommt es bei einer pseudoschweren AS zu einer Zunahme der Klappenöffnungsfläche und nur zu einem kleinen Anstieg des Gradienten (Monin et al. 2003). Dieser Test detektiert somit das Vorhandensein einer Flussreserve, was als kontraktile Reserve bezeichnet wird. Diese Reserve hat einen großen Einfluss auf die Prognose und operative Mortalität, welche bei der pseudoschweren AS 5 % und bei der fixen Stenose 32 % beträgt (Monin et al. 2003). Aufgrund der schlechten Prognose bei „low gradient – low flow“ AS bei fehlender kontraktile Reserve ohne Operation ist der Herzklappenersatz trotzdem Mittel der Wahl (Levy et al. 2008). Besonders bei diesen Patienten bietet sich als alternative Therapie zum operativen Ersatz der Klappe die TAVI an. Bei  $> 30$  % der Patienten bei denen eine TAVI durchgeführt wurde fand sich ein reduzierter transvalvulärer Fluss, sowie ein erniedrigter Druckgradient. Auch hier liegt jedoch die Mortalität der Patienten mit beeinträchtigter linksventrikulärer Funktion höher als bei Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Funktion und erniedrigtem Fluss (Lauten et al. 2014).

### **3 Ziele der Arbeit**

Ziel der Arbeit war es, den Einfluss von kardialen Funktionsparametern, Kreislaufparametern und Begleitvitien auf die schweregradbestimmenden echokardio-graphischen Parameter der hochgradigen AS zu untersuchen und somit auf ihre Aussagekraft auch bei wechselnden hämodynamischen Bedingungen zu bewerten.

Ein Kreislaufmodell macht es möglich, die einzelnen Kreislaufvariablen separat zu betrachten, um den Einfluss auf die schweregradbestimmenden echokardiographischen Parameter valide zu evaluieren. Dies ist in-vivo durch die fehlende Standardisierbarkeit von kardialen- und Kreislaufparametern kaum möglich. Gleichermaßen kann auf diese Weise der Einfluss einer begleitenden Mitralinsuffizienz auf den transvalvulären Gradienten und die berechnete Klappenöffnungsfläche standardisiert untersucht werden.

Die korrekte Beurteilung der AS ist essentiell für die Risikostratifikation und die Planung der weiteren therapeutischen Möglichkeiten. Die Evaluation der AS ist wiederum über die per Echokardiographie erhobenen Befunde (MPG und AVA) definiert (siehe Definition der AS nach ESC oder ACC/AHA). Aus diesem Grunde ist es umso relevanter die erhobenen echokardiografischen Parameter auf ihre Genauigkeit zu überprüfen und gegebenenfalls beeinflussende Größen zu detektieren. Dies soll mit den durch diese Arbeit erhobenen Daten validiert und unterdessen anerkannte wissenschaftliche Erkenntnisse zu diesem Themenkomplex bestätigen werden. Ziel ist es, die Genauigkeit bei der Evaluation der AS weiter zu steigern.

Die Beeinflussung von echokardiographischen Parameter, wie MPG und AVA, von einer koexistenten Mitralinsuffizienz soll mit Hilfe dieser Arbeit besser verstanden werden. Eine auf Grundlagen dieser Arbeit aufgebaute in-vivo Studie könnte im Anschluss die Ergebnisse bestätigen. Dies würde die Bedeutsamkeit der Resultate steigern und ebenfalls die Beurteilung der AS bei begleitender MI grundlegend verbessern.



## 4 Material und Methoden

### 4.1 Materialien

Materialien des täglichen Laborbedarfs, wie beispielsweise Kanülen oder Nahtmaterialien, sind von den Firmen Ethicon<sup>®</sup>, Braun<sup>®</sup> und Fresenius<sup>®</sup>. Alle weiteren genutzten Materialien und Apparaturen finden sich in folgender Auflistung:

<b>Material</b>	<b>Hersteller</b>
Ballonexpandierbarer Koronarstent (2,5x15 mm)	Boston Scientific
Compliance-Element	Zentrale Forschungswerkstätten Jena
Crimper	Edwards
Druckmanschette EpJ	mediPlac
Druckmonitor Viridia CMS	Hewlett Packard <sup>®</sup>
Glycerin $\geq 98\%$	Roth <sup>®</sup>
IKAMAG <sup>®</sup> RH	Janke & Kunkel
Kugelhahnventil	Vertrieb: Hornbach
Pulsatile Blood Pump	Harvard Apparatus
Rückschlagventil (PVC)	Vertrieb: Koiland Kehr
Schlauchschellen	Benson Tools
Silikonschlauch (Innendurchmesser: 22 mm)	Hersteller unbekannt (Restbestände)
Sinus 535 – Selfexpanding Nitinol	OptiMed – global care Stent System
Thermometer	Brand
Thermostatic Water Bath	neoLab
Ultraschall-L-Stück	Zentrale Forschungswerkstätten Jena
Ultraschallsystem CX50	Philips
Xience V – Everolimus Eluting	Guidant Coronary Stent System

## 4.2 Aufbau des Versuchskreislaufes

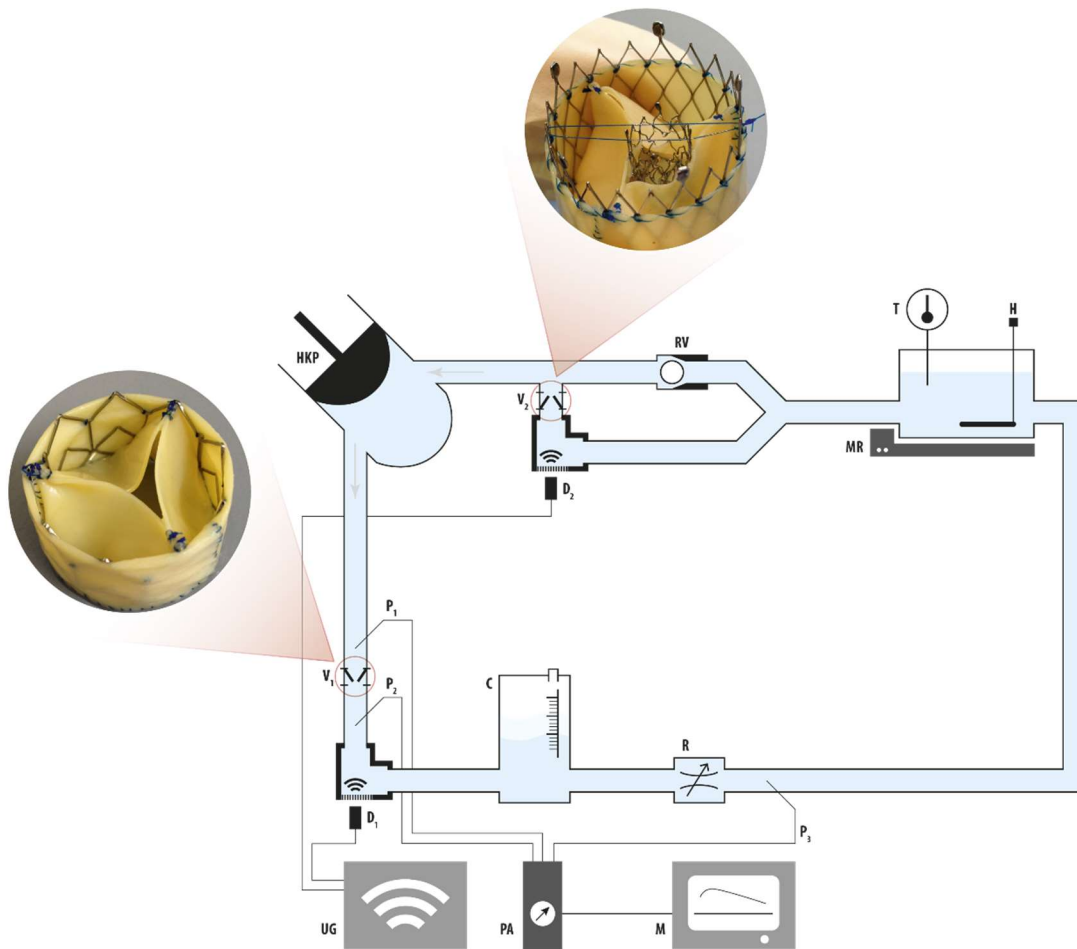


Abbildung 1: Aufbau des Versuchskreislaufes

Legende: **C** – Ausgleichsbehälter; **D** – Ultraschallsensor; **H** – Heizung;  
**HKP** – Hubkolbenpumpe; **M** – Monitor; **MR** – Magnetrührer;  
**P** – Manometer; **PA** – Druckaufnehmer; **R** – Widerstand;  
**RV** – Rückschlagventil; **T** – Temperatur; **UG** – Ultraschallgerät; **V** – Klappe

#### **4.2.1 Der Harvard-Ventrikel**

Der Harvard-Ventrikel ist eine Kolbenpumpe (Firma Harvard Apparatus), welche den pulsatilen Auswurf des linken Ventrikels durch ein möglichst physiologisches Ausstromprofil in einen Modellkreislauf nachbilden soll, um die ventrikuläre Aktion des Herzens zu simulieren. Kernstück der Pumpe ist ein halbkugelförmiger Kolben aus Polymethylmethacrylat und der dazu passende halbkugelförmige Zylinder. Im Einfluss-, sowie Ausflusstrakt befinden sich baugleiche Kugelventile, welche den regulären Fluss in eine Richtung sichern sollen. Diese beiden Ventile wurden entfernt, damit die implantierten Klappen, jeweils vor und hinter dem Harvard-Ventrikel, diese Funktion übernehmen können.

Der Harvard-Ventrikel bietet verschiedene Einstellmöglichkeiten von Schlagvolumen, Herzfrequenz, sowie Verhältnis von Systolen- zu Diastolendauer. Durch einen Schieber an der Seite des Ventrikels kann der Hub des Kolbens beeinflusst werden. Somit kann das Schlagvolumen von 15 ml bis 100 ml pro Schlag verändert werden.

Die Frequenz der Pumpaktionen können mittels Drehknopf an der Rückseite von 10 /min bis 100 /min variiert werden. Hier erfolgte die Verifizierung der eingestellten Werte mittels manueller Auszählung, sowie der Angabe der HF auf dem Druckmonitor.

Das Verhältnis von Systolen- zu Diastolendauer wurde auf 35/65 eingestellt. Bei einer Herzfrequenz von 70 /min beträgt die Dauer der Systole physiologisch 0,28 s und der Diastole 0,58 s (Speckmann et al. 2008). D.h. das Verhältnis beträgt ca. 33/67 und somit wird der physiologische Wert nachgeahmt. Bei Variation der Herzfrequenz variieren auch die Systolen- und Diastolendauer. Im Experiment wurde das Verhältnis aber konstant gehalten, um eine mögliche Beeinflussung der Messergebnisse von dieser Variable zu vermeiden.

#### **4.2.2 Die „Blutersatzlösung“**

Die „Blutersatzlösung“ dient als Flüssigkeit, welche näherungsweise ähnliche Fließeigenschaften aufweist wie Blut.

Um die nötige Viskosität von Blut zu erzeugen, wurde ein Gemisch aus Glycerin und 0,9 %iger Kochsalzlösung hergestellt. Das Mischungsverhältnis betrug hierbei 70 % Kochsalzlösung zu 30 % Glycerin (Mascherbauer et al. 2004). Die Viskosität der Flüssigkeit entspricht bei einer Temperatur von 21 °C der Viskosität von Blut bei Körpertemperatur.

Ein Wärmetauscher im Venösenkapazitätsmodul wurde auf 20 °C (Raumtemperatur) eingestellt und gewährleistet somit die konstante Temperatur der Flüssigkeit. Überprüft wurde die Temperatur mittels eines Rührthermometers.

Um die Ultraschall-Doppler-Messung zu erleichtern, wurde Maisstärke in einem Verhältnis von 10 g/l als „korpuskuläre Elemente“ hinzugegeben (Mascherbauer et al. 2004).

#### **4.2.3 Das Compliance-Element**

Die Compliance (C) ist ein Maß für die Volumendehnbarkeit von jeglichen Hohlorganen im menschlichen Körper (z.B.: Thorax oder große Gefäße). Angegeben wird sie als Quotient aus der Volumenänderung ( $\Delta V$ ) und der damit einhergehenden Druckänderung ( $\Delta P$ ):

$$C = \Delta V / \Delta P$$

In den unterschiedlichen Kreislaufabschnitten ist die Compliance der Blutgefäße sehr unterschiedlich. Arterien vom muskulären Typ weisen in der Regel eine geringere Compliance auf als Arterien vom elastischen Typ (z.B.: Aorta). Die Venen verdanken durch die Anpassung ihrer Form und den Dehnungseigenschaften ihrer Wand eine höhere Compliance als die der Arterien. Durch ein zunehmenden transmuralen Druck ändert sich ihrer Form von ellipsoid zu kreisrund (Speckmann et al. 2008).

Die Aorta und anderen großen Gefäße können dank ihrem hohen Anteil an Elastin und Kollagen als eine Art Volumenreservoir dienen, was als sogenannte Windkesselfunktion bekannt ist. Während der Systole wird so ca.  $\frac{2}{3}$  des ausgeworfenen Blutvolumens in der Aorta gespeichert, was die Arbeit des Herzens herabsetzt. Gleichzeitig dient dieser Effekt auch als Druckreservoir. Während der Systole werden die Gefäße gedehnt und die in der Wand gespeicherte Energie wird in der Diastole wieder abgegeben. Dies führt zu einem Anheben des diastolischen Druckes und zu einer Abnahme der Druckamplitude. Das systolische Speichervolumen der Aorta beläuft sich auf ca. 45 ml ( $\Delta V$ ) (Gekle et al. 2010). Bei einem  $\Delta P = 40$  mmHg (Normwert: systolischen RR: ca. 120 mmHg; diastolischer RR: ca. 80 mmHg) ergibt sich hieraus eine Compliance von ca. 1 ml/mmHg (Speckmann et al. 2008).

Diese Umwandlung der pulsatilen, vorwiegend systolischen Strömung des Blutes in eine kontinuierlichere (= stationäre) Strömung unter Erhaltung des diastolischen Flusses wird durch die Windkesselleigenschaft der Aorta erreicht (Speckmann et al. 2008).

Das Compliance-Element (siehe Abbildung 2) soll die Windkesselfunktion nachbilden und gleichzeitig den diastolischen Druck anheben und systolisch Volumen speichern.

Prinzip des Elementes ist die universelle Gasgleichung:

$$p \times V = n \times K \times T$$

Sowohl die universelle Gaskonstante (K) als auch die Stoffmenge (n) sind konstant und während Flüssigkeiten nicht komprimierbar sind, kann Luft mittels eines allseits wirkenden Druckes komprimiert werden und somit im Volumen reduziert werden (Erbrecht et al. 2006).

Während der Systole wird durch den Druckanstieg somit das Volumen der Luft in dem Element komprimiert und es kann sowohl Flüssigkeits-volumen gespeichert werden als auch Energie. Beides wird darauf in der Diastole an das System abgegeben und bewirkt ein Anstieg des diastolischen Druckes und eine Umwandlung der pulsatilen Strömung in eine stationäre Strömung.

Die Temperatur der Luft wird zu keinem Zeitpunkt verändert und kann somit als konstant angenommen werden:

$$T = P \times V$$

Somit ergibt aus dem Boyle und Mariotte-Gesetz, dass der Druck umgekehrt proportional zum Volumen ist (Erbrecht et al. 2006).

Mittels genauer Variation des Startvolumens kann man somit die Druckänderung genau festlegen, d.h. die Compliance des Systems beliebig verändern. Umso geringer das Startvolumen, umso geringer ist auch die Compliance und umgekehrt.

Das Compliance-Element ist ein innen hohler Zylinder mit einer Höhe von 26 cm und einem Durchmesser von 13 cm. An den Seiten befindet sich jeweils ein Schlauchanschluss für einen Schlauch mit dem Innendurchmesser von 22 mm. Der große Durchmesser der Anschlüsse gewährleistet, dass der Widerstand des Elementes so gering wie möglich gehalten wird.

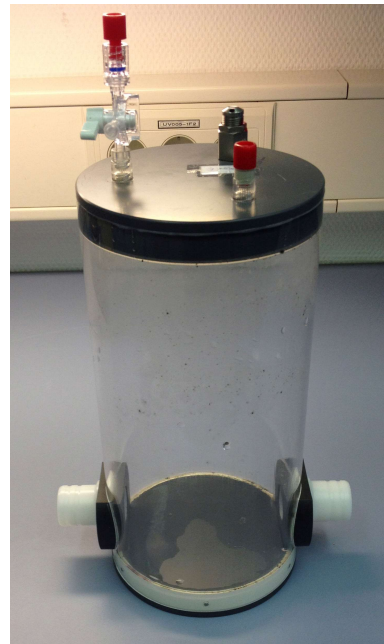


Abbildung 2: Compliance-Element

An der oberen Seite des Compliance-Elementes befinden sich zwei Luer-Lock Verbindungssysteme. Mittels dieser Verbindungssysteme kann man das Luftvolumen im Element beliebig verändern und es gewährleistet ebenso, dass man das Volumen mit einer Spritze genau manipulieren kann. Ein Überdruckventil auf der Oberseite verhindert eine Explosion des Compliance-Elementes falls der Druck im System den Grenzwert von 0,5 Bar (ca. 375 mmHg) überschreiten sollte. Diese hohen Druckwerte werden bei den Messungen nicht erreicht, weshalb dies nur eine Sicherheitsmaßnahme ist und keinen Einfluss auf die Messergebnisse hat.

#### 4.2.4 Die Herzklappenprothesen

In dem Versuchsaufbau gab es zwei unterschiedliche Positionen, an denen Herzklappenprothesen implantiert wurden. Zum einem im Zufluss zum Ventrikel (Mitralklappenposition =  $V_2$ ) und zum anderem im Ausfluss des Ventrikels (Aortenklappenposition =  $V_1$ ). Untersucht wurden eine geringgradige und eine hochgradige Mitralklappeninsuffizienz. Um diese Insuffizienz erzeugen zu können, wurden im Koaptationsbereich der Segel ballonexpandierbare Koronarstents eingebracht (siehe Abbildung 3), welche den kompletten Schluss der Segel in der Systole verhinderten. Damit diese zwei unterschiedlichen Schweregrade der Mitralklappeninsuffizienz abgebildet werden können, wurden zwei unterschiedliche Herzklappenprothesen mit jeweils einem Koronarstent, dessen Durchmesser je nach Schweregrad variiert, versehen.

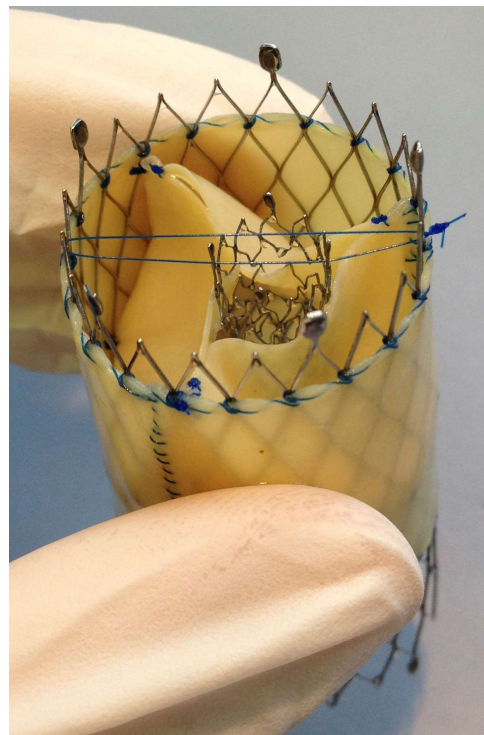


Abbildung 3: Schweineperikardklappe mit eingebrachtem Koronarstent zur Realisierung einer standardisierten Klappeninsuffizienz

Zur objektiven Schweregradeinschätzung der Insuffizienz wurde eine Ultraschalluntersuchung angewandt (siehe Abbildung 4). Als quantitative Variable zur Festlegung des Schweregrades wurde die Regurgitationsfläche (Effective Regurgitant Orifice Area - EROA) herangezogen. Nach dem Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung – und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralinsuffizienz spricht man von einer geringgradigen Mitralinsuffizienz (per Dopplerechokardiographie) bei einer EROA von  $< 0,2 \text{ cm}^2$  und einer hochgradigen Mitralinsuffizienz bei einer EROA von  $\geq 0,4 \text{ cm}^2$  (Nickenig et al. 2013). Demnach ergibt sich ein Stentdurchmesser für die geringgradige Mitralinsuffizienz  $< 5 \text{ mm}$  und für die hochgradige Mitralinsuffizienz  $\geq 7,14 \text{ mm}$ . Für die geringgradige Mitralinsuffizienz wurde eine Edwards Sapien<sup>®</sup> verwendet mit einem Stentdurchmesser von 3mm. Dies entspricht einer EROA von  $0,07 \text{ cm}^2$ . Eine Schweineperikardklappe auf einem selbstexpandierbaren Stent (siehe Abbildung 3) simulierte die hochgradige Mitralinsuffizienz, nachdem ein Stent mit dem Durchmesser von 8mm (EROA =  $0,5 \text{ cm}^2$ ) eingebracht wurde.

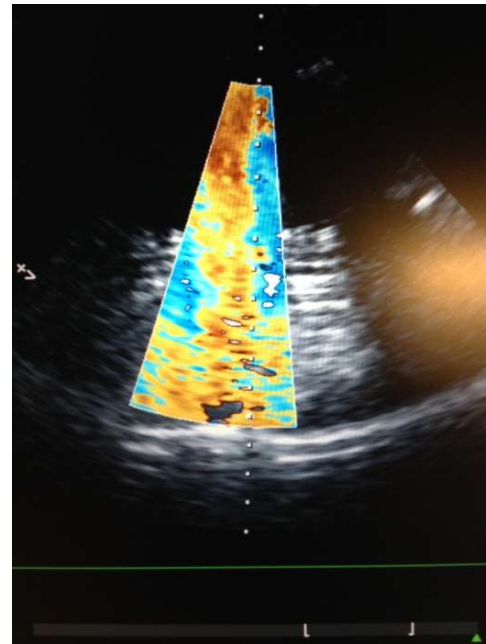


Abbildung 4: Insuffizienzjet bei hochgradiger Mitralinsuffizienz

Die Aortenklappenprothese wurde in den Ausflusstrakt des Ventrikels eingebracht (Position V<sub>1</sub> – siehe Abbildung 1). Insgesamt wurde das Verhalten von 5 unterschiedlichen Aortenklappenprothesen im Kreislauf unter Variation der o.g. Parameter überprüft und echokardiografisch evaluiert. Bei diesen Herzklappenprothesen handelte es sich um Schweineperikardklappen auf einem selbstexpandierbaren Stent mit dem Durchmesser von 26 mm und einer Länge von 20 mm. Um die Position der Klappe an dieser Stelle zu fixieren, wurden Kanülen auf Höhe der Klappe durch den Schlauch und das Drahtgeflecht des selbstexpandierbaren Stents eingeführt. Somit ist der Stent sicher im Schlauch verankert und die Öffnung der Segel wird nicht behindert.

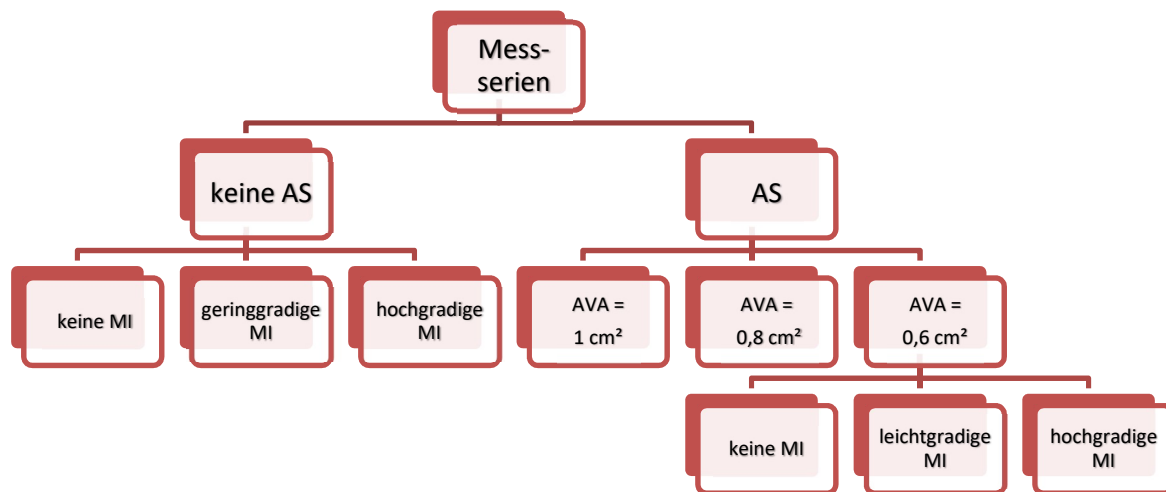


Abbildung 5: Darstellung der verschiedenen Messserien aufgegliedert nach Grad der AS, sowie Koexistenz einer MI

Jede dieser 5 Herzklappen durchlief die 8 unterschiedlichen Messserien (siehe Abbildung 5) mit den jeweils unterschiedlichen Aortenstenose- und Mitralinsuffizienzgraden. Je Messserie wurden systematisch das Schlagvolumen, die Herzfrequenz, der systemische Widerstand und die Compliance gesondert variiert (siehe auch 4.3.1) und der Einfluss auf den transvalvulären Gradienten und die Klappenöffnungsfläche echokardiographisch dargestellt.



Die aortic valve area (AVA) wurde jeweils bei einem Schlagvolumen von 80 ml und einer Herzfrequenz von 70 Schlägen pro Minute mittels der Dopplerechokardiographie validiert. In den Messserien wurde jeweils die Herzklappenprothese ohne Stenose gemessen, sowie jeweils mit einer AVA von 1 cm<sup>2</sup>, 0,8 cm<sup>2</sup> und 0,6 cm<sup>2</sup> (siehe Abbildung 7). Um diese unterschiedlichen Öffnungsflächen erzeugen zu können, wurden die Klappensegel mittels einer Einzelknopfnah von zentripetal vernäht. Durch diese Naht wird sukzessive die AVA verkleinert bis die gewünschte Öffnungsfläche erreicht war (siehe Abbildung 6).

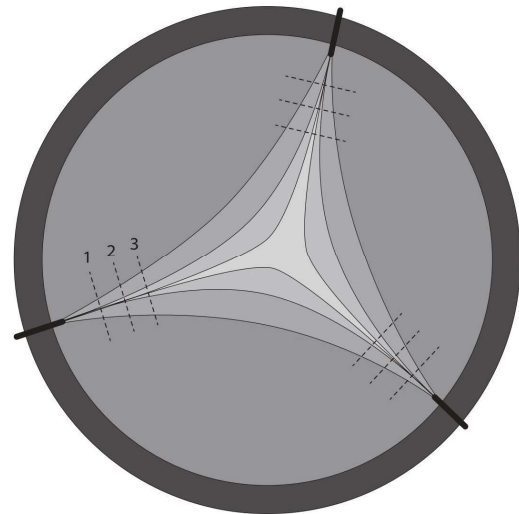


Abbildung 6: Schematische Darstellung einer Herzklappe mit zentripetal gesetzten Nähten

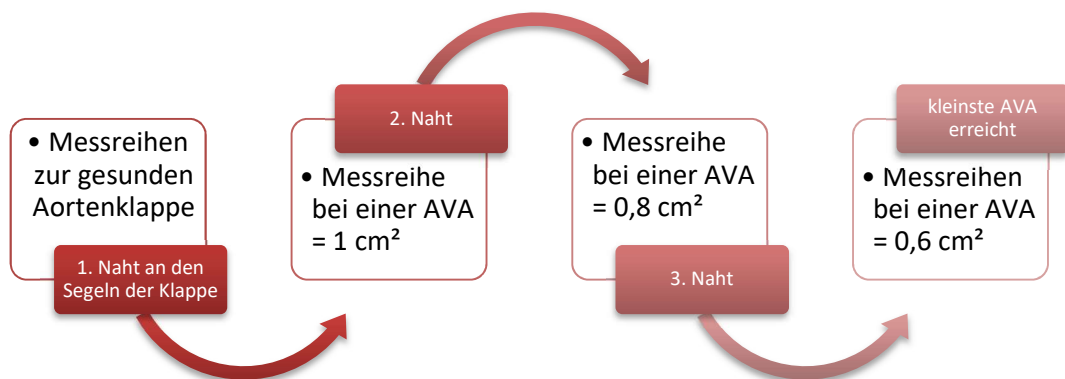


Abbildung 7: Flowchart - Messabläufe

#### 4.2.5 Der systemische Kreislaufwiderstand

Der systemische Widerstand eines Systems (z.B.: in-vivo oder Versuchskreislauf) wird näherungsweise mittels dem Ohm'schen Gesetz bestimmt (Speckmann et al. 2008):

$$R = \frac{U}{I}$$

Übertragen auf die Strömungslehre bzw. den Versuchskreislauf ergibt sich:

$$SVR = \frac{\Delta P}{HZV}$$

Das Herzzeitvolumen ergibt sich wiederum aus der Herzfrequenz und dem Schlagvolumen. Beide Parameter können am Harvard-Ventrikel eingestellt werden und somit kann das HZV exakt berechnet werden. Die Druckdifferenz ( $\Delta P$ ) ergibt sich aus Differenz des Druckes der zuführenden Arterien und der abführenden Venen (Speckmann et al. 2008). Da auch andere Elemente (z.B.: das Compliance-Element) ein Widerstand im System erzeugen, gilt es die Druckdifferenz über den kompletten Versuchskreislauf zu messen. Um dies zu gewährleisten, fand die erste Druckmessung unmittelbar (ca. 1cm) hinter der platzierten Aortenklappe statt und die zweite Druckmessung 5 cm hinter dem Widerstands-Element. Aus diesen beiden Druckwerten, welche mittels eines Druckmonitors aufgenommen wurden, lässt sich nun der Systemic Vascular Resistance bestimmen.

Dieses Widerstands-Element soll die Funktion der Arteriolen, welche den größten Teil des peripheren Widerstandes ausmachen (Speckmann et al. 2008), simulieren. Es handelt sich hierbei um ein Kugelhahnventil mit einem Anschluss für einen Schlauch mit 22 mm Innendurchmesser. Auf der oberen Seite des Ventils wurde eine Holzplatte angebracht und ein Winkelmesser aufgezeichnet (siehe Abbildung 8). Somit kann man den Winkel des Einstellhahnes genau überprüfen. Durch Erhöhung des Winkels des Einstellhahnes nimmt im Inneren des Kugelhahnventils der Radius des Rohres ab.

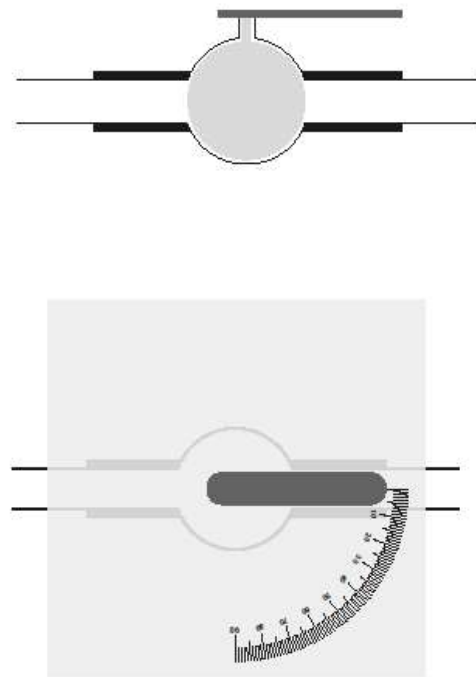


Abbildung 8: Schematische Zeichnung des Kugelhahnventils als Seitenansicht und Aufsicht

Aus dem Hagen-Poiseuille-Gesetz (Speckmann et al. 2008) ergibt sich:

$$R = \frac{l \times \eta \times 8}{r^4 \times \pi}$$

Da die Länge (l) des Systems, sowie die Viskosität ( $\eta$ ), konstant sind, ist der Widerstand folglich nur von dem Radius (r) abhängig. Durch Veränderung des Winkels des Einstellhahns kann somit präzise der Widerstand gesteuert werden.

Da das Versuchsprotokoll Herzzeitvolumen und Systemic Vascular Resistance vorgibt, kann man den benötigten Druckabfall ausrechnen. Diesen Druckabfall kann man nun mittels des Widerstands-Elements genau einstellen und somit den Systemic Vascular Resistance beeinflussen.

#### **4.2.6 Venöses Kapazitätsmodul und Thermoelement**

Das venöse Kapazitätsmodul wurde eigens für den Kreislauf konzipiert. Es handelt sich dabei um ein Thermostatic Water Bath der Firma neoLab. An den Container aus Polycarbonat wurden seitlich zwei Anschlüsse für ein Schlauchsystem angebracht, damit die Flüssigkeit problemlos in den Container hinein und parallel dazu wieder hinaus fließen kann.

Das venöse Kapazitätsmodul dient in erster Linie als Flüssigkeitsreservoir. Somit kann gewährleistet werden, dass Schwankungen in der benötigten Flüssigkeitsmenge (z.B.: durch ein erhöhtes systolisches Speichervolumen im Compliance-Element) abgefangen werden können. Dies garantiert ebenso, dass keine Luft in das Schlauchsystem gelangt und das System bis auf das Compliance-Element luftleer bleibt.

Die sekundäre Funktion des Kapazitätsmoduls besteht darin, die Temperatur der Blutersatzlösung möglichst konstant zu halten. Dies verhindert Schwankungen in der Viskosität, da diese maßgeblich von der Temperatur abhängig ist. Hierfür wurde ein Tauchsieder in das Kapazitätsmodul eingebracht. Ein integriertes Thermometer misst permanent die Temperatur und mittels eines Drehkopfes kann der angestrebte Temperaturbereich (im Experiment 20 °C) eingestellt werden (Mascherbauer et al. 2004). Die Temperatur wurde mittels eines Rührthermometers vor jeder Messung nochmals überprüft.

Um das Absetzen von Maisstärke aus der Blutersatzlösung im Kapazitätsmodul zu vermeiden wurde der Container auf einen Magnetrührer mit Edelstahlheizplatte gestellt. Durch Einbringen eines Rührmagneten in den Container wurde die Blutersatzlösung in Bewegung gebracht und das Absetzen von Maisstärke konnte verhindert werden.

## 4.3 Methoden

### 4.3.1 Messserien und Parameter

Jede zu messende Herzklappenprothese durchlief verschiedene Messserien aufgegliedert nach Aortenstenose und Mitralinsuffizienz (siehe Abbildung 5). Die ersten drei Messserien wurden ohne AS durchgeführt: als erstes ohne MI, gefolgt von leichtgradiger und hochgradiger MI. Die AS wurde mit  $AVA = 1 \text{ cm}^2$  bzw.  $AVA = 0,8 \text{ cm}^2$  und  $AVA = 0,6 \text{ cm}^2$  und intakter MI in den Messserien 4 – 6 simuliert. Es folgen die Messserien 7 und 8 bei jeweils hochgradiger AS ( $AVA = 0,6 \text{ cm}^2$ ) und einer leichtgradigen bzw. hochgradigen MI.

Um die Beeinflussung des transaortalen Gradienten von verschiedenen Ausgangssituationen zu untersuchen, wurden folgende Parameter je Messserie variiert:

1. Schlagvolumen: 30 ml – 70 ml – 100 ml  
(fix: HF = 70/min; SVR = 1200 dyn x sec x cm<sup>-5</sup>;  
C = 1 ml/mmHg)
2. Herzfrequenz: 40 /min – 70 /min – 100 /min  
(fix: SV = 80 ml; SVR = 1200 dyn x sec x cm<sup>-5</sup>;  
C = 1 ml/mmHg)
3. Systemic Vascular Resistance:  
600 – 1200 – 1800 – 2200 dyn x sec x cm<sup>-5</sup>  
(fix: HF = 70 /min; SV = 80 ml; C = 1 ml/mmHg)
4. Compliance: 0,4 – 0,75 – 1 – 1,5 – 2 ml/mmHg  
(fix: HF = 70 /min; SV = 80 ml; SVR = 1200 dyn x sec x cm<sup>-5</sup>)
5. Physiologisches Extrem (C min.: 0,4 ml/mmHg, SVR max.: 2200 dyn x sec x cm<sup>-5</sup>):
  - a) Schlagvolumen: 30 ml – 70 ml – 100 ml (fix: HF = 70 /min)
  - b) Herzfrequenz: 40 /min – 70 /min – 100 /min (fix: SV = 80 ml)

In jedem Schritt folgt die Registrierung von: arterieller Druckkurve; systolischen, diastolischen und mittlerem arteriellen Druck; systolischen Ventrikeldruck; venösem Druck; Fluss im LVOT; MPG; Max PG;  $V_{\max}$ ; AVA.

#### 4.3.2 Eichung des Compliance-Elementes

Zur exakten Bestimmung der Compliance des Kreislaufes wurden verschieden Volumendehnungskurven angelegt. Um eine Volumendehnungskurve (siehe Abbildung 9) erstellen zu können, wurde eine Flexüle 1 cm hinter der Position der Aortenklappe ( $V_1$ ), welche vorher mit 2 Klemmen abgeklemmt wurde, in den Schlauch eingebracht.

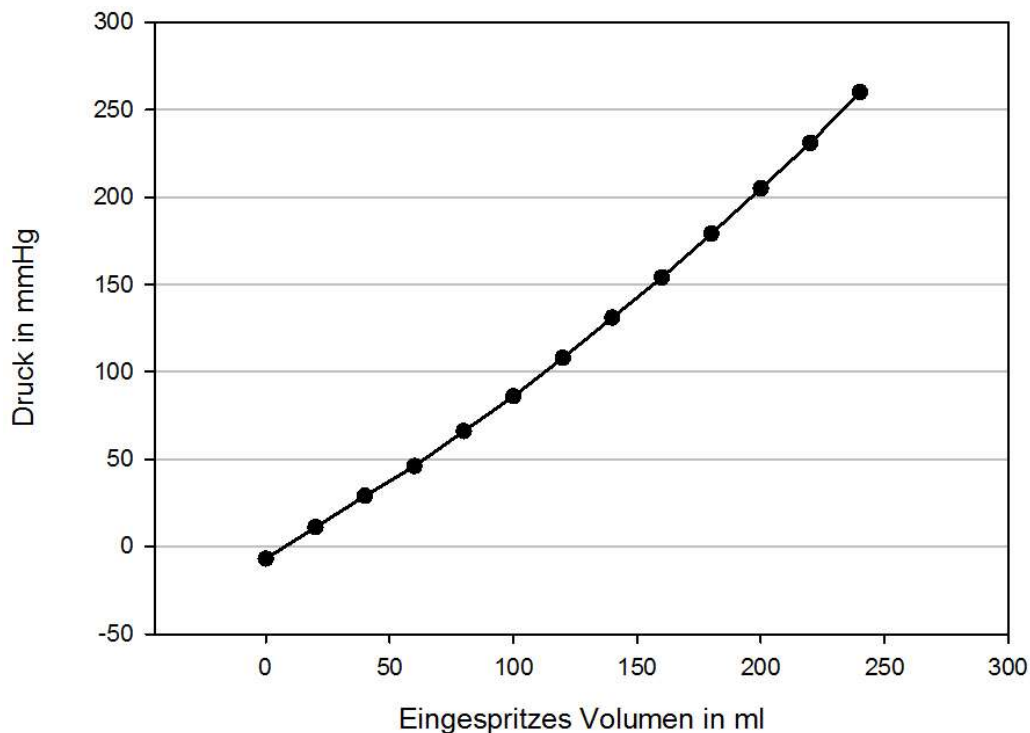


Abbildung 9: Volumendehnungskurve für ein Luftvolumen von 850 ml

Daraufhin wurde das Widerstands-Element komplett geschlossen. Über die Flexüle konnte nun mittels des Druckmonitors der Druck abgenommen werden und zeitgleich das Flüssigkeitsvolumen manipuliert werden. Die Compliance des Kreislaufes wird maßgeblich durch das eigens entwickelte Compliance-Element beeinflusst. Das Luftvolumen, welches sich im Compliance-Element befindet, ist somit ausschlaggebend für die Compliance des Kreislaufes. Über den oberen Luer-Lock-Anschluss wurde pro Messreihe das Luftvolumen um 50 ml mittels einer Spritze erhöht (Bereich: 0 – 2000 ml). Nach Einspritzen des entsprechenden Luftvolumens wurde der hydrostatische Druck gemessen, welcher von den anderen Messwerten abgezogen werden muss. Daraufhin wurden je nach Startluftvolumen 5 – 40 ml NaCl eingespritzt und der Druck nach 1 min abgelesen. Nach mehrmaliger Wiederholung ergibt sich der Zusammenhang von Volumenänderung zu dem Druckanstieg für ein bestimmtes Startluftvolumen (siehe Abbildung 9).

Somit konnte für jedes Luftvolumen im Compliance-Element eine Compliance des Kreislaufes errechnet werden. Es ergeben sich folgende Compliance/Luftvolumen-Zusammenhänge:

<b>Compliance in ml/mmHg</b>	<b>Luftvolumen in ml</b>
0,4	300
0,75	600
1	850
1,5	1300
2	1750

Tabelle 3: Verhältnis von Compliance zu Luftvolumen

#### **4.3.3 Anpassung des systemischen Widerstandes**

Der systemische Widerstand (SVR) wurde nach den unter 4.2.5 beschriebenen Formeln für jede Messung neu eingestellt, um möglichst genaue Werte zu erreichen.

D.h. für jede Messreihe war sowohl das HZV (durch die Einstellungen am Harvard-Ventrikel) bekannt, als auch der einzustellende SVR. Daraus errechnet sich die Druckdifferenz (zwischen P2 und P3), welche durch Anpassung des Widerstandselementes erreicht werden muss. Somit sind die Druckmessungen für die Einstellung des Widerstandes maßgeblich.

Um präzise Werte zu ermitteln, wurde vor jeder Messung der hydrostatische Druck, welcher durch die Flüssigkeitssäule im venösen Kapazitätsmodul und im Compliance-Element entsteht, gemessen. Nach dem Einschalten des Ventrikels beginnt sich ein Druck im System aufzubauen.

Da das systolische Speichervolumen im Compliance-Element vom Druck im System abhängig ist, dauert es einige Sekunden bis sich die Druckwerte stabilisieren. Vom nun angezeigten Druck wird der vorher gemessene hydrostatische Druck subtrahiert. Nun kann man den Winkel des Einstellhahnes am Kugelhahnventil beliebig verändert werden, bis man die vorher errechneten Druckwerte bzw. die errechnete Druckdifferenz erreicht.

#### 4.3.4 Messmethoden

##### 4.3.4.1 CW- und PW-Dopplermessung der Flussgeschwindigkeit, Berechnung des mittleren Gradienten und der Klappenöffnungsfläche

Zur Erhebung der schweregradbestimmenden Parameter der AS ( $V_1$ ), sowie der Mitralinsuffizienz ( $V_2$ ) wurde eine dopplerechokardiographische Messung durchgeführt, um Vergleichbarkeit zwischen den Messserien zu gewährleisten. Zur Messung der Flussgeschwindigkeiten, sowie des mittleren Gradienten (MPG) und der Klappenöffnungsfläche (AVA) existieren drei unterschiedliche Dopplerverfahren: der kontinuierliche Doppler (CW), der gepulste Doppler (PW) und der Farbdoppler.

All diese drei Verfahren kamen in den unterschiedlichen Messungen zum Einsatz. Um ein möglichst genaues und reproduzierbares Ergebnis zu erreichen, wurde vor jedem Messpunkt ein L-Stück platziert. Dieses L-Stück wurde an einer Seite mit einer Silikonmembran versehen. Diese Silikonmembran ermöglichte die Ableitung eines Signales, bei dem sich der Reflektor direkt auf den Schallkopf zubewegt ( $\alpha = 0^\circ$ ).

Nur so kann die wahre Geschwindigkeit korrekt wiedergegeben werden, da es keine Winkelabweichung gibt. Diese Methode erlaubt ebenso eine koaxiale Anlotung des Stenose- bzw. Insuffizienzjets der Klappen. Dies ist bedeutend, um die korrekte maximale Strömungsgeschwindigkeit zu bestimmen. Diese maximale Jetgeschwindigkeit ist ein etablierter Parameter zur Schweregradbestimmung der AS, welcher eine hohe prognostische Bedeutung aufweist.

Der gepulste Doppler (PW-Doppler) ermöglicht eine räumliche Zuordnung der gemessenen Geschwindigkeiten. Mittels eines 2D-Bildes kann ein bestimmter Bereich ausgewählt werden, indem die Messung erfolgen soll („sample volume“).

Die gemessenen Geschwindigkeiten können aber nur in einer begrenzten Auflösung zuverlässig erfasst werden, da die messbare Geschwindigkeit mit zunehmender Tiefe der Messvolumenposition abnimmt (Flachskampf 2011).

Um diesem Effekt vorzubeugen wurde die Klappe möglichst nah am Messpunkt ( $D_1$ ) platziert, um keine zu große Eindringtiefe zu erreichen. Die hohen transvalvulären Strömungsgeschwindigkeiten bei einer AS können aufgrund des Aliasing-Phänomens nicht mit dem PW-Doppler erfasst werden, hierzu muss ein CW-Doppler eingesetzt werden.



Andererseits erlaubt der PW-Doppler die Messung von Strömungsgeschwindigkeiten im LVOT, womit man das Schlagvolumen nach folgender Formel bestimmen kann:

$$SV = A \times VTI$$

Hierbei ist SV das Schlagvolumen, A der Querschnitt des LVOT und VTI das Zeit-Geschwindigkeits-Integral. Der Querschnitt des LVOT war durch den Schlauchdurchmesser von 22 mm stets konstant. Um das VTI zu ermitteln, wurde die modale Geschwindigkeit (hellster Bereich im Spektralsignal) umfahren. Somit ergeben sich aus der Messung mittels PW-Doppler die Geschwindigkeit im LVOT, sowie das Vorwärtsschlagvolumen.

Bei dem kontinuierlichen Doppler wird ein linearer, kontinuierlicher Ultraschall ausgesendet. Die Geschwindigkeit eines Fluids lässt sich nun aus der Frequenzdifferenz zwischen ausgesandtem und an einem Partikel reflektiertem Signal errechnen. Statt Erythrozyten diente Maisstärke als Partikel, welche der Blutersatzlösung zugefügt wurde. Eine Lokalisation der gemessenen Flussgeschwindigkeiten ist nicht möglich, da alle im Verlauf des Schallstrahles liegenden Geschwindigkeiten registriert werden.

Es gilt das Kontinuitätsprinzip, welches den Erhalt von Masse in einem geschlossenen System beschreibt:

$$A_1 \times v_1 = A_2 \times v_2$$

Daraus folgt, dass die Strömungsgeschwindigkeit dort am größten ist, wo der Strömungsquerschnitt am kleinsten ist. Demnach misst der CW-Doppler die Geschwindigkeit über der AS, da dies der Ort des kleinsten Strömungsquerschnittes ist. Als zweites ergibt sich aus dem Kontinuitätsprinzip die Berechnung der Klappenöffnungsfläche (AVA). Dies erfolgt entweder mit einem VTI basierten Verfahren, bei dem der Fluss über die Klappe gemessen wird oder über eine Verhältnisgleichung mit denen im PW-Doppler bestimmten Werten (Geschwindigkeit und Durchmesser im LVOT). Als letztes wurde mittels des CW-Dopplersignals der MPG und der Max PG ermittelt. Grundlage hierfür ist die Bernoulli-Gleichung. Somit kann mittels des CW-Dopplers die maximale Strömungsgeschwindigkeit, die AVA, der MPG und der Max PG errechnet werden. Der Farbdoppler zählt zu den gepulsten Dopplerverfahren. Dieser ermöglicht die räumliche Darstellung der Verteilung der Geschwindigkeiten in Echtzeit. Die Geschwindigkeit wird hier als Farbton wiedergegeben. Diese Farbdopplermessung fand Anwendung in der Überprüfung der Mitralinsuffizienz ( $V_2$ ), sowie bei der Überprüfung der Aortenklappe ( $V_1$ ) auf Insuffizienzen.

#### 4.3.4.2 Die Druckmessungen

Die Druckmessung im Kreislauf erfolgte nach dem Prinzip der intraarteriellen Druckmessung. Dies ermöglicht eine exakte Messung des systolischen, diastolischen und mittleren Blutdruckes für jede Blutdruckwelle, sowie eine Bestimmung der Herzfrequenz aus den Intervallen der systolischen Blutdruckspitzen.

Die Druckmessung erfolgte im Kreislauf an drei unterschiedlichen Stellen. Der erste Messpunkt ( $P_1$ ) befindet sich 2 cm proximal der Herzklappenprothese auf Aortenklappenposition ( $V_1$ ). Dies ermöglicht eine Abnahme des ventrikulären Druckes. Der zweite Messpunkt ( $P_2$ ) befindet sich 2 cm distal der Herzklappenprothese ( $V_1$ ). An dieser Stelle wird der arterielle Druck abgenommen, aus denen sich systolischer, diastolischer und mittlerer Blutdruck ergeben. Der letzte Messpunkt ( $P_3$ ) befindet sich 5 cm proximal der Widerstand-Elementes (N).

Dieser Messpunkt dient zur Ermittlung der Druckdifferenz zwischen  $P_2$  und  $P_3$ , damit der Widerstand des Gesamtsystems ausgerechnet werden kann.

An den oben beschriebenen Punkten ( $P_1$ - $P_3$ ) erfolgte der Anschluss an die dazugehörigen Druckaufnehmer mittels Infusionsleitung. Diese Druckaufnehmer mit Spülsystem wurden auf gleicher Höhe wie das Schlauchsystem positioniert, um mögliche Druckschwankungen durch den hydrostatischen Druck in den Leitungen zu vermeiden. Vor jeder Messung wurde das System mittels eines Infusionsbeutels (NaCl 0,9 %ig), welcher mit einer Druckmanschette unter Druck (ca. 250 mmHg) gehalten wurde, gespült, damit keine Luftembolien die Messungen verfälschen. Die Druckaufnehmer sind mit dem Druckmonitor verbunden, womit sowohl eine direkte Analyse der Druckwerte möglich war, als auch das Drucken einer arteriellen Druckkurve. Die auf dem Druckmonitor angezeigten Druckwerte dienten der korrekten Einstellung des Widerstand-Elementes (siehe 4.3.3). Die Bewertung der AS wurde jedoch über die echokardiographisch ermittelten Druckdifferenzen durchgeführt.

#### **4.3.5 Die Statistik und Analyse der Messdaten**

Um die Gültigkeit der Messwerte zu überprüfen, wurde eine Signifikanztestung durchgeführt. Hierzu wurde die Statistik- und Analyse-Software IBM SPSS Statistics (Version 22)<sup>©</sup> verwendet. Anwendung fanden der T-Test für unabhängige Stichproben, sowie der Kruskal-Wallis-Test für unabhängige Stichproben. Mit Hilfe dieser beiden Tests wurden die unterschiedlichen Ergebnisse auf ihre Signifikanz geprüft und anschließend bewertet, ob die Nullhypothese abgelehnt oder beibehalten werden sollte.

## 4.4 Ablauf der Messungen

### 4.4.1 Messungen bei kompetenter Mitralklappe

Da für diese Messung keine Mitralinsuffizienz vorgesehen ist, wurde nur eine Herzklappenprothese auf Position der Aortenklappe ( $V_1$ ) platziert. Die Position der Mitralklappe ( $V_2$ ) blieb ohne Klappenprothese. Um hier eine Mitralklappe ohne Insuffizienz zu simulieren, d.h. den Fluss in nur eine Richtung zu gewährleisten, wurden auf der Position  $V_2$  zwei Klemmen angebracht, welche den Schlauch vollständig und dicht abklemmten. Somit fließt die Flüssigkeit über den Kreislaufschenkel mit dem Rückschlagventil (B). Dieses Ventil ahmt damit die gesunde Mitralklappe nach. Dieser Aufbau des Versuchskreislaufes ist in Abbildung 10 dargestellt:

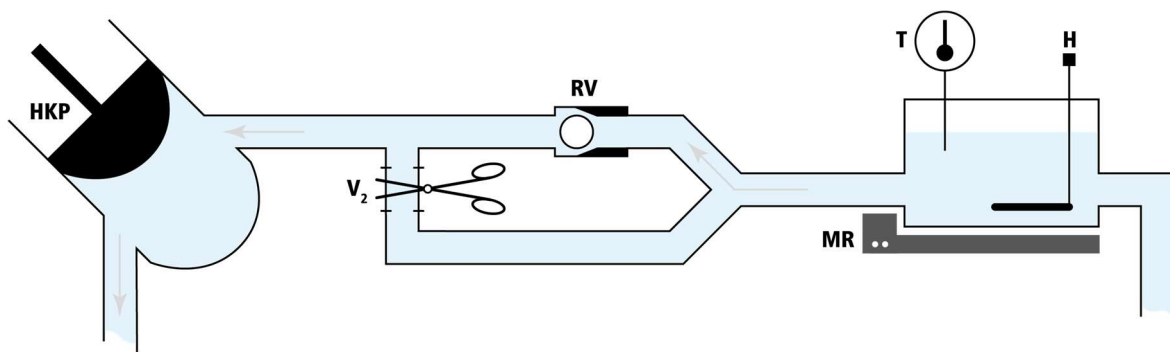


Abbildung 10: Aufbau des Versuchskreislaufes ohne Mitralklappe

Legende:      **H** – Heizung; **HKP** – Hubkolbenpumpe; **MR** – Magnetrührer;  
                    **RV** – Rückschlagventil; **T** – Temperatur; **V** – Klappe

Es folgte das Befüllen des Kreislaufes mit der Blutersatzlösung. Nachdem der Kreislauf vollständig (inklusive des Compliance-Elements) entlüftet wurde, mussten die Ausgangsparameter hergestellt werden. D.h. das Compliance-Element wurde mit der Luftmenge gefüllt, welche benötigt wurde, um die gegebene Compliance zu erreichen.

Anschließend wurden am Harvard-Ventrikel Herzfrequenz und Schlagvolumen eingestellt. Der Widerstand wurde wie in 4.3.3 beschrieben festgestellt. Sobald sich die Druckwerte stabilisierten, konnten die Messungen begonnen werden. Hierzu wurden die Druckwerte von  $P_1$  -  $P_3$  vom Druckmonitor abgelesen und parallel dazu die arterielle Druckkurve ausgedruckt. Es folgte die dopplerechokardiographische Untersuchung der auf Aortenklappenposition ( $V_1$ ) befindlichen Klappe. Als erstes wurde die Klappe auf Undichtigkeiten bzw. Insuffizienzen untersucht. Solche Insuffizienzen konnten z. B. durch ein fehlerhaftes Platzieren der Klappe

im Schlauch oder auch durch Reißen der Nähte, welche das Schweineperikard im Stent befestigten, entstehen.

Hierzu wurde die farbkodierte Doppler-Sonografie, wie in 4.3.4.1 beschrieben, angewandt. Es folgte die Messung des Flusses im LVOT mittels PW-Doppler (siehe 4.3.4.1), sowie die Messung von MPG, Max PG,  $V_{\max}$  und AVA mittels CW-Doppler (siehe 4.3.4.1).

Nach diesen Schemata wurden alle Messungen, welche in 4.3.1 beschrieben wurden, durchgeführt, wenn keine Mitralinsuffizienz betrachtet werden sollte.

#### 4.4.2 Messungen mit Mitralinsuffizienz

Der grundsätzliche Unterschied zwischen der Messung mit und ohne Mitralinsuffizienz ist der Schenkel des Kreislaufes, welcher sich im Zufluss des Ventrikels befindet. Hier wird auf Position der Mitralklappe ( $V_2$ ) eine Herzklappenprothese eingebracht, welche insuffizient schließt. Dies ermöglicht eine Betrachtung der zu messenden Parameter bei bestehender Mitralinsuffizienz. Bevor der Einfluss der Mitralinsuffizienz überprüft werden kann, müssen alle Ausgangsparameter wie in 4.1.1 beschrieben erzeugt werden. Dies dient zur Kalibrierung des Kreislaufes. Hierzu wurde der Schlauch in dem die Mitralklappe positioniert wird, mittels zweier Klemmen komprimiert und vollständig verschlossen. Somit ist wiederum nur ein Fluss über den Schenkel mit dem Rückschlagventil (B) möglich. Dieser Aufbau des Kreislaufes ist in Abbildung 11 dargestellt. Daraufhin werden die Klemmen entfernt und vor dem Rückschlagventil positioniert. Somit fließt die Blutersatzlösung nun über die insuffiziente Mitralklappe. Dies ist in Abbildung 12 dargestellt.

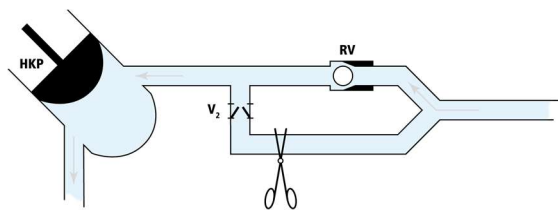


Abbildung 11: Aufbau zur Kalibrierung

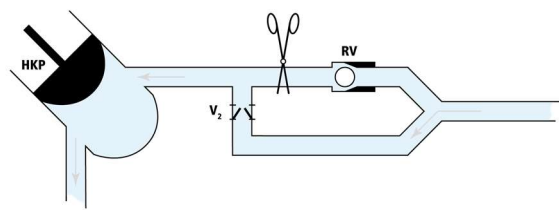


Abbildung 12: Aufbau zur Messung

Legende:      **HKP** – Hubkolbenpumpe; **RV** – Rückschlagventil; **V** – Klappe

Die Kalibrierung des Versuchskreislaufs dient in erster Linie der exakten Einstellung des SVR. Denn dies ist nur möglich, wenn die Mitralklappe suffizient schließt und das errechnete HZV, welches mittels des Harvard-Ventrikels eingestellt wird, auch dem tatsächlichen HZV entspricht. Durch das Hinzufügen einer Mitralinsuffizienz nimmt das Vorwärtsschlagvolumen ab, da ein Teil des Schlagvolumens retrograd über die Mitralklappe in die entgegengesetzte Richtung fließt. Damit nimmt das tatsächliche HZV ab. Errechnet man nun die Druckdifferenz, die benötigt wird, um ein gewissen SVR zu erzeugen, wird dies falsche Werte liefern, da das tatsächliche HZV nicht dem des errechneten HZV entspricht. Demnach wird der SVR eingestellt, sowie alle anderen Ausgangsparameter, solange die insuffiziente Mitralklappe mittels der Klemmen ausgeschaltet ist.

Mittels der farbkodierten Doppler-Sonographie (siehe 4.3.4.1) kann die Insuffizienz der Mitralklappe überprüft werden und ein Rückfluss von Blutersatzlösung in der Systole beobachtet werden. Erst nach diesen Schritten erfolgten die Druckmessungen ( $P_1 - P_3$ ), sowie die dopplerechokardiographische Untersuchung der Herzklappenprothese auf Aortenklappenposition ( $V_1$ ). Hier wurden die gleichen Parameter erfasst und dieselben Prinzipien angewandt, wie in 4.4.1 beschrieben.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Einfluss des Schlagvolumens auf MPG und AVA bei hochgradiger Aortenstenose

Zu den schweregradbestimmenden echokardiographischen Parametern der AS zählen die Klappenöffnungsfläche (AVA), sowie der mittlere Gradient (MPG) über die Aortenklappe. Das Schlagvolumen wurde zwischen 30 ml, 70 ml und 100 ml variiert und der Einfluss auf die Parameter gemessen. Dies wurde bei unterschiedlichen Stenosegraden wiederholt. Es zeigt sich bei der Messung ohne Stenosegrad eine Zunahme des MPG von 4,6 mmHg (SV = 30ml) auf bis zu 14,3 mmHg (SV = 100 ml). Ebenso nimmt die AVA von 1,06 cm<sup>2</sup> auf 1,52 cm<sup>2</sup> zu. Die Standardabweichung bei der Bestimmung der AVA ist recht hoch, da die unterschiedlichen Klappen ohne Stenose auch immer unterschiedliche Anfangsklappenöffnungsflächen aufwiesen. Dies stabilisiert sich ab der Messung mit dem Stenosegrad AVA = 1 cm<sup>2</sup>, da hier die Anfangsklappenöffnungsfläche klar definiert ist. Bei der Messung mit dem Stenosegrad AVA = 1 cm<sup>2</sup> steigt der MPG mit zunehmendem Schlagvolumen von 8,7 mmHg auf 27,9 mmHg an. Auch hier zeigt sich ein Anstieg der AVA von anfangs 0,65 cm<sup>2</sup> auf 1,02 cm<sup>2</sup>. Auch bei den darauffolgenden Messungen mit den Stenosegraden 0,8 cm<sup>2</sup>, sowie 0,6 cm<sup>2</sup> finden sich ein Anstieg des Gradienten bei zunehmenden Schlagvolumen, sowie ein Anstieg der AVA (siehe Tabelle 4).

AVA in cm <sup>2</sup>	Schlagvolumen in ml	MPG in mmHg	AVA in cm <sup>2</sup>
Keine Stenose	30	4,6 ± 2,8	1,06 ± 0,39
Keine Stenose	70	9,5 ± 4,6	1,36 ± 0,37
Keine Stenose	100	14,3 ± 6,1	1,52 ± 0,35
1 cm <sup>2</sup>	30	8,7 ± 1,9	0,65 ± 0,05
1 cm <sup>2</sup>	70	18,2 ± 3,1	0,93 ± 0,07
1 cm <sup>2</sup>	100	27,9 ± 2	1,02 ± 0,04
0,8 cm <sup>2</sup>	30	11,6 ± 2	0,6 ± 0,07
0,8 cm <sup>2</sup>	70	27,4 ± 3,1	0,75 ± 0,03
0,8 cm <sup>2</sup>	100	39,8 ± 4	0,87 ± 0,05
0,6 cm <sup>2</sup>	30	20,2 ± 3,1	0,45 ± 0,04
0,6 cm <sup>2</sup>	70	57,1 ± 9,4	0,53 ± 0,04
0,6 cm <sup>2</sup>	100	92,7 ± 20,4	0,56 ± 0,05

Tabelle 4: Einfluss des Schlagvolumens auf den MPG und die AVA

Für jeden Stenosegrad der AS wurden die Messungen mit jeweils 5 Klappenprothesen durchgeführt. Insgesamt durchliefen somit 20 Klappen diesen Messzyklus.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass unabhängig vom Stenosegrad der Aortenklappe, sowohl der MPG als auch die AVA mit zunehmenden SV ansteigen.

Daraus ergibt sich ein direkt proportionaler Zusammenhang zwischen Schlagvolumen und MPG und AVA. Mit zunehmendem Schlagvolumen steigt auch der MPG an und die AVA vergrößert sich.

Die folgende Tabelle 5 verdeutlicht, dass es sich um eine signifikante Änderung der berechneten AVA bei zunehmenden SV handelt, unabhängig vom Stenosegrad der AS.

Klappenöffnungsfläche	Nullhypothese	Test	Signifikanz
AVA = 1 cm <sup>2</sup>	Die Verteilung der berechneten Klappenöffnungsfläche ist über die unterschiedlichen Schlagvolumina identisch.	Kruskal-Wallis-Test für unabhängige Stichproben	0,003
AVA = 0,8 cm <sup>2</sup>			0,002
AVA = 0,6 cm <sup>2</sup>			0,012

Tabelle 5: Abhängigkeit der AVA von dem SV bei unterschiedlichen Stenosegraden der Aortenklappe

Tabelle 6 stellt hingegen dar, dass mit zunehmendem Schlagvolumen der transvalvuläre Gradient signifikant ansteigt, unabhängig vom Stenosegrad der AS.

Klappenöffnungsfläche	Nullhypothese	Test	Signifikanz
Keine Stenose	Die Verteilung des transvalvulären Gradienten ist über die unterschiedlichen Schlagvolumina identisch.	Kruskal-Wallis-Test für unabhängige Stichproben	0,014
AVA = 1 cm <sup>2</sup>			0,002
AVA = 0,8 cm <sup>2</sup>			0,002
AVA = 0,6 cm <sup>2</sup>			0,002

Tabelle 6: Abhängigkeit des MPG von dem SV bei unterschiedlichen Stenosegraden der Aortenklappe



Der Anstieg bzw. die Steigung des Graphen (transvalvulärer Gradienten zu Schlagvolumen) ist je nach Stenosegrad ebenso unterschiedlich. Abbildung 13 stellt den Anstieg des transvalvulären Gradienten in Abhängigkeit vom Stenosegrad der Aortenklappe dar. Dieser Anstieg errechnet sich aus der Differenz des MPG bei 100 ml und dem MPG bei 30 ml. Ohne Stenose beträgt der Anstieg des Gradienten 9,7 mmHg bei einer Zunahme des Schlagvolumens von 70 ml. Bei einer  $AVA = 1,0 \text{ cm}^2$  beträgt dieser Anstieg des MPG bereits 19,2 mmHg und bei einer  $AVA = 0,8 \text{ cm}^2$  liegt der Anstieg bei 28,2 mmHg. Den größten Anstieg von 72,5 mmHg findet man bei einer  $AVA = 0,6 \text{ cm}^2$ . Dieser Zusammenhang verdeutlicht, dass die Zunahme des Gradienten bei steigendem Schlagvolumen mit zunehmendem Stenosegrad immer schneller erfolgt (siehe Abbildung 13). D.h. die Abhängigkeit des Gradienten vom Schlagvolumen nimmt mit dem Stenosegrad zu. Daraus folgt, dass der Gradient über einer gesunden Klappe weniger abhängig vom Schlagvolumen ist, als der Gradient bei einer hoch stenosierten Klappe. Verändert sich somit das Schlagvolumen bei einer hochgradigen AS kann sich auch der Gradient massiv verändern und es kann zu Fehlinterpretationen kommen.

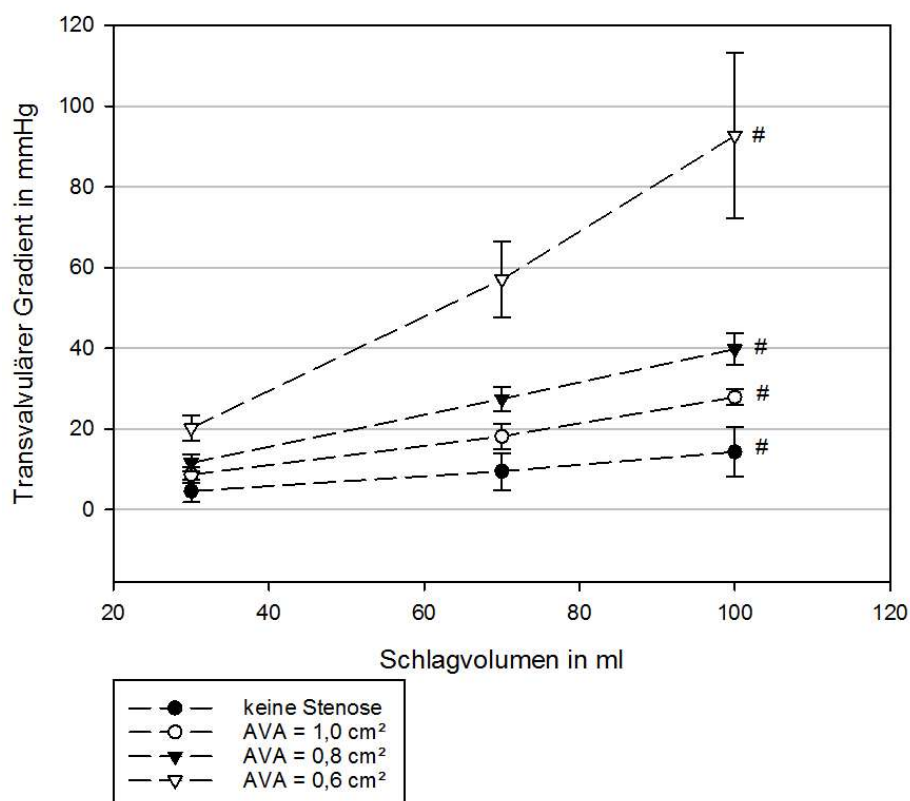


Abbildung 13: Anstieg des transvalvulären Gradienten in Abhängigkeit vom Stenosegrad; # = signifikanter Unterschied des MPG über die verschiedenen SV

Betrachtet man nun den MPG bei einem SV = 70 ml und unterschiedlichen Stenosegraden ergibt sich ein stufenweiser Anstieg des Gradienten. Ohne Stenose liegt dieser bei  $9,5 \pm 4,6$  mmHg und steigt bereits bei einer AVA =  $1,0 \text{ cm}^2$  auf  $18,2 \pm 3,1$  mmHg an. Es folgt der Anstieg auf  $27,4 \pm 3,1$  mmHg bei einer AVA =  $0,8 \text{ cm}^2$  und zuletzt der Anstieg auf einen Gradienten von  $57,1 \pm 9,4$  mmHg bei einer AVA =  $0,6 \text{ cm}^2$ . Dies bestätigt, dass der MGP abhängig von der Klappenöffnungsfläche ist und eine Verkleinerung der Klappenöffnungsfläche mit einem Anstieg des mittleren Gradienten einhergeht.

## 5.2 Einfluss des peripheren Widerstandes auf MPG und AVA bei Aortenstenose

Der periphere Widerstand wurde schrittweise (600, 1200, 1800 und 2200 dyn\*sec\*cm<sup>-5</sup>) erhöht und der Einfluss auf MPG und die AVA erfasst. Dies wurde bei unterschiedlichen Stenosegraden wiederholt. Die mittels Echokardiographie ermittelte Klappenöffnungsfläche wies bei der Veränderung des peripheren Widerstandes keine signifikante Veränderung auf (siehe p – Werte in Tabelle 7). Der Mittelwert aller gemessenen Klappenöffnungsflächen ohne AS liegt bei  $1,44 \pm 0,35 \text{ cm}^2$ . Bei dem Stenosegrad AVA =  $1,0 \text{ cm}^2$  blieb die AVA ebenso stetig bei ca.  $0,95 \pm 0,06 \text{ cm}^2$ . Eine AVA von gleichbleibend  $0,79 \pm 0,04 \text{ cm}^2$  und  $0,55 \pm 0,05 \text{ cm}^2$  fand sich bei den Messungen mit dem Stenosegrad AVA =  $0,8 \text{ cm}^2$  bzw. AVA =  $0,6 \text{ cm}^2$  (siehe Tabelle 7).

SVR in dyn*sec*cm <sup>-5</sup>		600	1200	1800	2200	p - Werte
Gemessene Klappenöffnungsflächen in cm <sup>2</sup>	<i>Keine Stenose</i>	$1,46 \pm 0,4$	$1,43 \pm 0,4$	$1,44 \pm 0,4$	$1,45 \pm 0,3$	0,991
	<i>AVA = 1 cm<sup>2</sup></i>	$0,94 \pm 0,04$	$0,97 \pm 0,06$	$0,94 \pm 0,09$	$0,94 \pm 0,08$	0,753
	<i>AVA = 0,8 cm<sup>2</sup></i>	$0,79 \pm 0,02$	$0,78 \pm 0,03$	$0,79 \pm 0,04$	$0,8 \pm 0,05$	0,894
	<i>AVA = 0,6 cm<sup>2</sup></i>	$0,55 \pm 0,05$	$0,55 \pm 0,06$	$0,55 \pm 0,05$	$0,57 \pm 0,07$	0,921

Tabelle 7: Einfluss des Widerstandes auf die berechnete Klappenöffnungsfläche mittels CW – Doppler und Kontinuitätsgleichung

Die Abbildung 14 stellt den Zusammenhang zwischen gemessenen MPG und dem SVR bei unterschiedlichen Stenosegraden der AS dar:

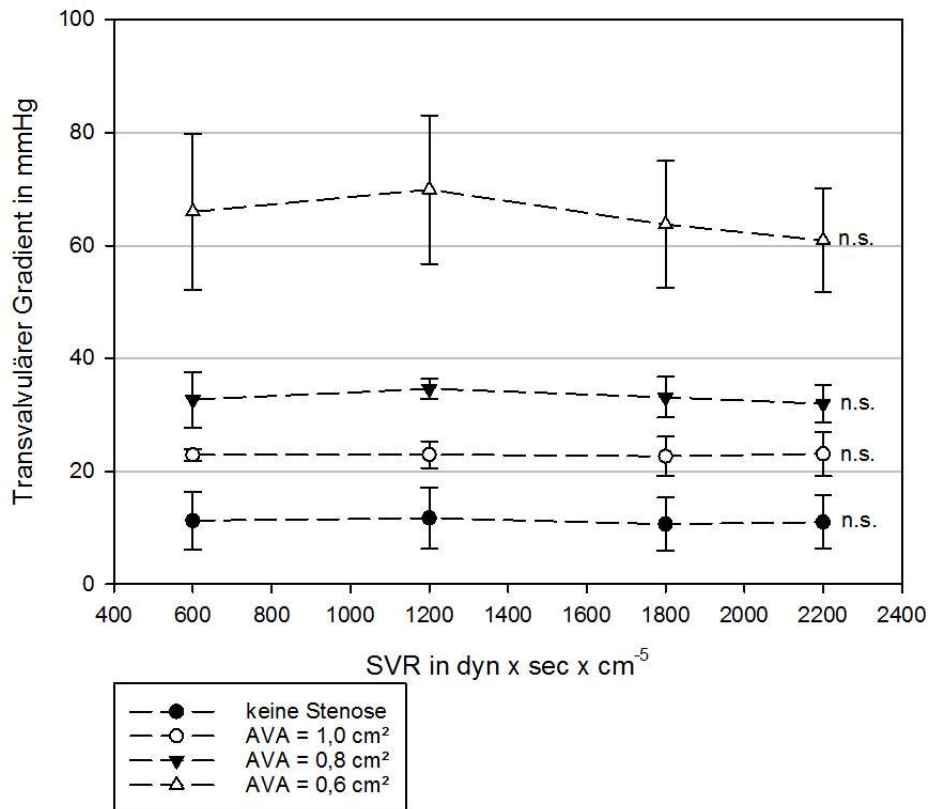


Abbildung 14: Abhängigkeit des transvalvulären Gradienten vom peripheren Widerstand  
n.s. = nicht signifikant

Betrachtet man den MPG bei den Messungen ohne AS zeigt sich, dass der Mittelwert aller gemessenen MPG bei unterschiedlichen peripheren Widerständen konstant bleibt bei  $11,1 \pm 4,7$  mmHg. Diese Zusammenhänge zeigen sich auch bei den Messungen mit den unterschiedlichen Stenosegraden.

So bleibt der Mittelwert des MPG bei einer  $AVA = 1,0 \text{ cm}^2$  konstant bei  $22,9 \pm 2,7 \text{ mmHg}$ , bei einer  $AVA = 0,8 \text{ cm}^2$  konstant bei  $33 \pm 3,4 \text{ mmHg}$  und bei einer  $AVA = 0,6 \text{ cm}^2$  konstant bei ca.  $65,1 \pm 11,5 \text{ mmHg}$  trotz schrittweiser Erhöhung des peripheren Widerstandes. Eine signifikante Änderung des MPG ist somit bei keinem Stenosegrad der AS zu beobachten (siehe p – Werte – Tabelle 8).

SVR in $\text{dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$		600	1200	1800	2200	p - Werte
MPG in mmHg	<i>Keine Stenose</i>	$11,2 \pm 5,1$	$11,7 \pm 5,5$	$10,6 \pm 4,7$	$11,0 \pm 4,7$	0,851
	<i>AVA = 1 <math>\text{cm}^2</math></i>	$22,9 \pm 1,0$	$23,0 \pm 2,4$	$22,6 \pm 3,5$	$23,1 \pm 3,9$	0,927
	<i>AVA = 0,8 <math>\text{cm}^2</math></i>	$32,7 \pm 4,9$	$34,6 \pm 1,7$	$33,1 \pm 3,6$	$31,9 \pm 3,3$	0,506
	<i>AVA = 0,6 <math>\text{cm}^2</math></i>	$66,0 \pm 13,8$	$69,9 \pm 13,2$	$63,7 \pm 11,2$	$60,9 \pm 9,2$	0,615

Tabelle 8: Einfluss des Widerstandes auf den transvalvulären Gradienten bei unterschiedlichem Stenosegrad der AS

Zusammenfassend zeigt sich, dass der periphere Widerstand weder Einfluss auf den mittleren Gradienten, noch auf die berechnete Klappenöffnungsfläche hat.

### 5.3 Einfluss der Compliance auf MPG und AVA bei Aortenstenose

Allgemein ist zu beobachten, dass eine reduzierte C zu einem Anstieg des systolischen RR und zu einem Abfall des diastolischen RR führt. Dies spiegelte sich in den Messungen wider: Abbildung 15 bildet den Zusammenhang zwischen C und dem systolischen und diastolischen RR ab.

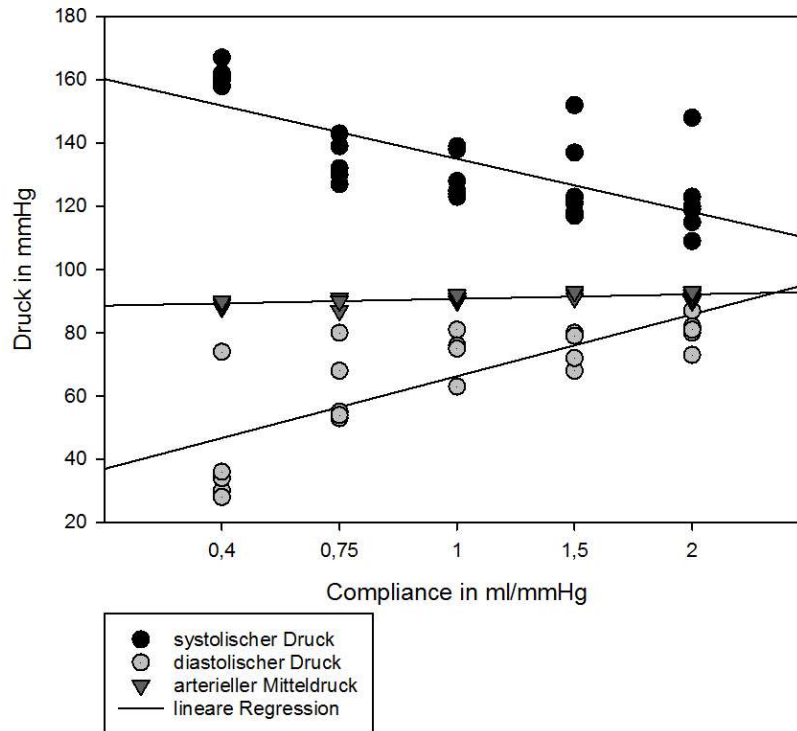


Abbildung 15: Einfluss der Compliance auf den systolischen und diastolischen Druck

Exemplarisch hierfür ist die Messung ohne AS und ohne MI. Die Compliance wird schrittweise gesteigert von  $C = 0,4$  ml/mmHg auf 2 ml/mmHg. Hierbei sinkt der systolische RR von  $161 \pm 3$  mmHg ( $C = 0,4$  ml/mmHg) auf einen Wert von  $122 \pm 13$  mmHg ( $C = 2$  ml/mmHg). Der diastolische RR steigt hingegen von  $40 \pm 17$  mmHg ( $C = 0,4$  ml/mmHg) auf  $81 \pm 4$  mmHg ( $C = 2$  ml/mmHg).

Im Folgendem wurde die Compliance des Systems graduell gesteigert von 0,4 über 0,75, 1, 1,5 auf 2 ml/mmHg. Bei jedem Stenosegrad wurden diese Compliance-Werte eingestellt und jeweils der mittlere Gradient und die Klappenöffnungsfläche erfasst. Aus den gemessenen Werten wurden der Mittelwert und die Standardabweichung bestimmt.

Es ergibt sich, dass der graduelle Anstieg der Compliance bei allen Stenosegraden zu keiner signifikanten Veränderung des MPGs führt (siehe p – Werte – Tabelle 9). Ohne Stenose errechnet sich ein Mittelwert für alle gemessenen MPG von  $11,3 \pm 5,1$  mmHg, bei einer AVA = 1 cm<sup>2</sup> ein Gradient von  $23 \pm 3,0$  mmHg, bei einer AVA = 0,8 cm<sup>2</sup> ein Gradient von  $34,3 \pm 3,2$  mmHg und bei einer AVA = 0,6 cm<sup>2</sup> ein Gradient von  $68 \pm 14,6$  mmHg. Die geringen Standardabweichungen der Mittelwerte des MPG (sowie die p – Werte) bei unterschiedlicher Compliance verdeutlichen, dass es kein Zusammenhang zwischen der Änderung der Compliance und dem Gradienten gibt.

Compliance in ml/mmHg		0,4	0,75	1	1,5	2	p - Wert
MPG in mmHg	<i>Keine Stenose</i>	11,0 ± 5,4	11,1 ± 5,5	11,3 ± 5,6	11,7 ± 5,6	11,5 ± 5,2	0,963
	<i>AVA = 1 cm<sup>2</sup></i>	21,9 ± 4,6	22,5 ± 2,8	23,3 ± 1,5	23,4 ± 3,3	23,8 ± 2,7	0,771
	<i>AVA = 0,8 cm<sup>2</sup></i>	30,9 ± 3,2	33,7 ± 1,6	35,3 ± 3,4	35,4 ± 3,5	36,3 ± 2,0	0,109
	<i>AVA = 0,6 cm<sup>2</sup></i>	61,1 ± 20	67,8 ± 15,7	71,1 ± 15,0	68,7 ± 11,9	71,5 ± 13,5	0,684

Tabelle 9: Einfluss der Compliance auf den transvalvulären Gradienten

Ein ähnlicher Zusammenhang zeigt sich bei der Betrachtung der Klappenöffnungsfläche bei unterschiedlicher Compliance (siehe Tabelle 10). Ohne Stenose schwankt der Mittelwert aller berechneten Klappenöffnungsflächen um  $1,43 \pm 0,34 \text{ cm}^2$ . Nimmt der Stenosegrad auf eine AVA von  $1,0 \text{ cm}^2$  zu, pendelt der Mittelwert um  $0,95 \pm 0,05 \text{ cm}^2$ . Bei einem Stenosegrad von  $AVA = 0,8 \text{ cm}^2$  um  $0,77 \pm 0,04 \text{ cm}^2$  und bei einer  $AVA = 0,6 \text{ cm}^2$  um  $0,54 \pm 0,06 \text{ cm}^2$ . Ein signifikanter Unterschied der berechneten Klappenöffnungsfläche über die verschiedene C ist bei keinem Stenosegrad zu erkennen (siehe p – Werte – Tabelle 10).

Compliance in ml/mmHg		0,4	0,75	1	1,5	2	p - Wert
Klappenöffnungsfläche in $\text{cm}^2$	<i>Keine Stenose</i>	$1,46 \pm 0,4$	$1,43 \pm 0,34$	$1,44 \pm 0,38$	$1,42 \pm 0,35$	$1,42 \pm 0,34$	0,984
	<i>AVA = <math>1 \text{ cm}^2</math></i>	$0,96 \pm 0,07$	$0,97 \pm 0,06$	$0,94 \pm 0,05$	$0,94 \pm 0,02$	$0,93 \pm 0,06$	0,702
	<i>AVA = <math>0,8 \text{ cm}^2</math></i>	$0,78 \pm 0,05$	$0,76 \pm 0,03$	$0,76 \pm 0,03$	$0,77 \pm 0,05$	$0,76 \pm 0,04$	0,867
	<i>AVA = <math>0,6 \text{ cm}^2</math></i>	$0,54 \pm 0,07$	$0,55 \pm 0,06$	$0,54 \pm 0,07$	$0,54 \pm 0,05$	$0,54 \pm 0,06$	0,981

Tabelle 10: Einfluss der Compliance auf die berechnete Klappenöffnungsfläche

## 5.4 Beeinflussung von MPG und AVA durch eine Mitralinsuffizienz

### 5.4.1 Einfluss des Schlagvolumens auf MPG und AVA bei Mitralinsuffizienz

Um den Einfluss des Schlagvolumens auf die Klappenöffnungsfläche und den mittleren Gradienten zu verstehen, muss zuerst der Einfluss der Mitralinsuffizienz auf das Schlagvolumen dargestellt werden.

Erfasst wurde das Vorwärtsschlagvolumen des Harvard-Ventrikels bei den unterschiedlichen Insuffizienzgraden, jeweils bei fix eingestelltem Schlagvolumen. Bei einem am Harvard-Ventrikel eingestellten Schlagvolumen von 30 ml ohne Mitralinsuffizienz wurde ein SV von  $35,6 \pm 1,2$  ml mittels Doppler-Ultraschall gemessen. Bei leichtgradiger Mitralinsuffizienz sinkt das gemessene SV auf  $27,42 \pm 1,5$  ml. Ein SV von  $18,3 \pm 0,7$  ml wurde bei hochgradiger MI gemessen. Dies offenbart die signifikante Abnahme ( $p = 0,003$ ) des Schlagvolumens pro Mitralinsuffizienzgrad bei eingestelltem SV von 30ml. Ähnliche Ergebnisse zeigen sich ebenso bei einem eingestellten SV von 70 ml bzw. 100 ml (siehe Abbildung 16).

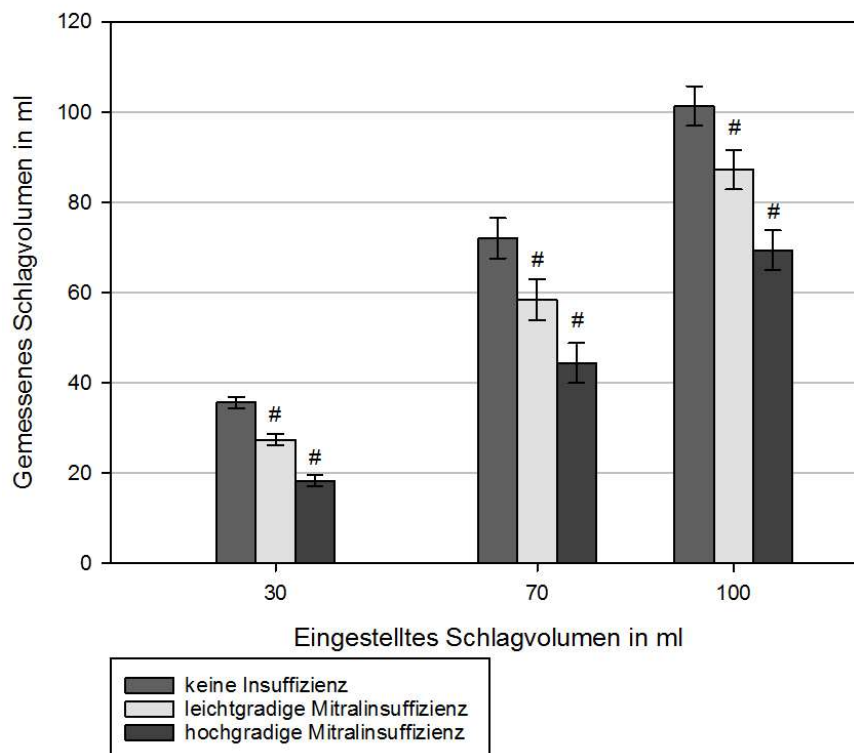


Abbildung 16: Einfluss der Mitralinsuffizienz auf das gemessene Schlagvolumen

# = signifikanter Abfall des SV im Vergleich zum vorherigen Insuffizienzgrad



Die Abnahme des SV durch eine Zunahme der MI ist somit für alle voreingestellten SV signifikant:  $p = 0,003$  bei einem eingestellten SV von 30 ml, sowie  $p = 0,003$  und  $p = 0,003$  für ein eingestelltes SV von 70 ml und 100 ml (siehe Tabelle 11).

Diese Messungen wurden ohne Stenose in der Aortenklappe durchgeführt. Die folgenden Daten (Tabelle 11) zeigen den Einfluss einer AS auf das gemessene SV, jeweils ohne Mitralinsuffizienz, sowie mit leichtgradiger und hochgradiger Mitralinsuffizienz.

Insuffizienz der Mitralklappe		keine	leichtgradig	hochgradig	p - Wert
<b>Gemessenes SV ohne Aortenstenose in ml</b>	<b>SV = 30</b>	$35,6 \pm 1,2$	$27,4 \pm 1,5$	$18,3 \pm 0,7$	0,003
	<b>SV = 70</b>	$72,1 \pm 4,4$	$58,5 \pm 2,4$	$44,4 \pm 2,8$	0,003
	<b>SV = 100</b>	$101,4 \pm 4,4$	$87,3 \pm 2,9$	$69,5 \pm 4,5$	0,003
<b>Gemessenes SV bei einer AS (AVA = 0,6 cm<sup>2</sup>) in ml</b>	<b>SV = 30</b>	$34,5 \pm 1$	$28,4 \pm 1,9$	$18,5 \pm 1,1$	0,002
	<b>SV = 70</b>	$70,9 \pm 1,1$	$60,8 \pm 1,6$	$47,4 \pm 1,6$	0,002
	<b>SV = 100</b>	$99,4 \pm 1,7$	$84,5 \pm 3,3$	$71,2 \pm 2,2$	0,002

Tabelle 11: Einfluss der Aortenstenose auf das gemessene Schlagvolumen bei Mitralinsuffizienz

Liegt eine hochgradige AS (AVA = 0,6 cm<sup>2</sup>) vor, sinkt das SV bei eingestellten SV von 30 ml signifikant von  $34,5 \pm 1$  ml (ohne MI) auf bis zu  $18,5 \pm 1,1$  ml (hochgradige MI). Gleiches zeigt sich bei einem eingestellten SV von 70 ml mit einer Abnahme des SV von  $70,9 \pm 1,1$  ml (ohne MI) auf  $47,4 \pm 1,6$  ml (hochgradige MI). Bei einem eingestellten SV von 100 ml sinkt das gemessene SV von  $99,4 \pm 1,7$  ml (ohne MI) auf  $71,2 \pm 2,2$  ml.

Die Abnahme des SV bei hochgradiger AS (AVA = 0,6 cm<sup>2</sup>) ist für ein eingestelltes SV von 30 ml signifikant ( $p = 0,002$ ), ebenso für 70 ml ( $p = 0,002$ ) und 100 ml ( $p = 0,002$ ), wie in Tabelle 11 dargestellt. Sowohl ohne Mitralinsuffizienz als auch mit hochgradiger MI hat der Stenosegrad der AS jedoch keinen Einfluss auf das Schlagvolumen.

Nun gilt es, die Abhängigkeit des mittleren Gradienten und der Klappenöffnungsfläche von dem Schlagvolumen bei Mitralinsuffizienz zu untersuchen. Hierzu wurden der MPG und die AVA bei einer hochgradigen Stenose (AVA = 0,6 cm<sup>2</sup>) gemessen, während Schlagvolumen und der Grad der Mitralinsuffizienz verändert wurden.

Die berechnete Klappenöffnungsfläche veränderte sich hierbei nur minimal. Bei einem am Harvard-Ventrikel eingestelltem SV von 30 ml und intakter Mitralklappe errechnet man mittels CW-Doppler eine AVA von  $0,45 \pm 0,04$  cm<sup>2</sup>. Mit Hinzufügen einer leichtgradigen MI ermittelt man ein Wert von  $0,44 \pm 0,04$  cm<sup>2</sup>. Gefolgt von einem Wert von  $0,4 \pm 0,04$  cm<sup>2</sup> bei

hochgradiger MI. Die Änderung der AVA über die verschiedenen Insuffizienzgrade ist mit einem  $p = 0,164$  nicht signifikant.

Steigert man am Harvard-Ventrikel das eingestellte SV auf 70 ml errechnet man bei intakter Mitralklappe eine AVA von  $0,53 \pm 0,036 \text{ cm}^2$ . Ein Wert von  $0,53 \pm 0,07 \text{ cm}^2$  und von  $0,52 \pm 0,05 \text{ cm}^2$  ergeben sich bei den Messungen mit leichtgradiger bzw. hochgradiger MI. Auch hier ist die Änderung der berechneten AVA bei den unterschiedlichen Insuffizienzgraden mit  $p = 0,932$  nicht signifikant.

Für das maximal am Harvard-Ventrikel einzustellende Schlagvolumen von 100 ml ergeben sich folgende Werte:  $0,56 \pm 0,05 \text{ cm}^2$  für die Messung ohne MI.  $0,57 \pm 0,03 \text{ cm}^2$  bei leichtgradiger MI und  $0,57 \pm 0,05 \text{ cm}^2$  für die Messung mit hochgradiger MI. Mit einem  $p$  – Wert von 0,97 sind auch diese Änderungen der AVA über die Insuffizienzgrade nicht signifikant.

Die Zunahme der berechneten Klappenöffnungsfläche bei Anstieg des Schlagvolumens wurde bereits in Tabelle 4 dargestellt. Eine signifikante Änderung der mittels CW-Doppler berechneten Klappenöffnungsfläche ist bei zunehmender Mitralinsuffizienz jedoch nicht zu beobachten.

Im Vergleich zu den Messwerten der berechneten Klappenöffnungsfläche zeigt sich bei der Betrachtung des mittleren Gradienten ein anderes Verhalten der Messwerte. Hier führt die hochgradige Mitralinsuffizienz bei allen voreingestellten Schlagvolumina zu einer Abnahme des MPG. Dieser Zusammenhang ist in Abbildung 17 und Tabelle 12 dargestellt:

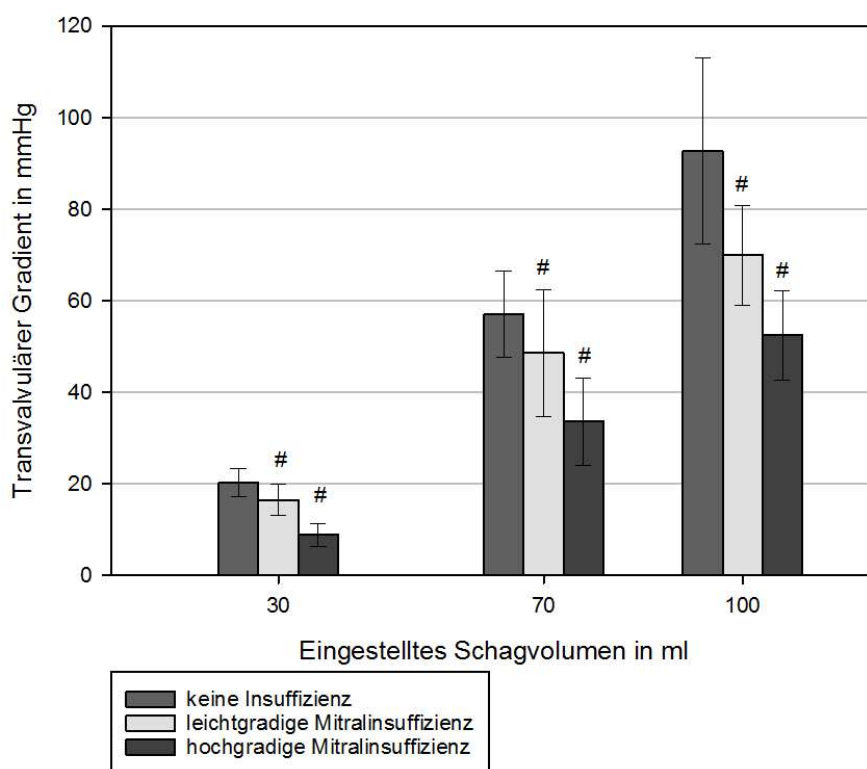


Abbildung 17: Einfluss der Mitralinsuffizienz auf den mittleren Gradienten bei unterschiedlichen Schlagvolumina; # = signifikanter Abfall des MPG im Vergleich zum vorherigen Insuffizienzgrad

Insuffizienz der Mitralklappe		keine	leichtgradig	hochgradig	p - Wert
Schlagvolumen in ml	30	20,2 ± 3,1	16,5 ± 3,4	8,9 ± 2,5	0,005
	70	57,1 ± 9,4	48,6 ± 13,8	33,6 ± 9,5	0,035
	100	92,7 ± 20,4	70 ± 10,9	52,5 ± 9,8	0,008

Tabelle 12: Einfluss der Mitralinsuffizienz auf den transvalvulären Gradienten bei unterschiedlichen Schlagvolumina

Die in Tabelle 12 dargestellten p – Werte verdeutlichen, dass die Abnahme des MPG sowohl über alle Insuffizienzgrade der MI als auch über die jeweilig am Harvard-Ventrikel eingestellten SV signifikant ist.

Vergleicht man nun den Abfall des mittleren Gradienten bei Mitralinsuffizienz mit den MPG bei intakter Mitralklappe und AS kommt man zu folgendem Ergebnis:

Bei einem am Harvard-Ventrikel eingestelltem Vorwärtsschlagvolumen von 70 ml beträgt der mittlere Gradient bei einer AS von  $AVA = 0,8 \text{ cm}^2$   $27,4 \pm 3,1 \text{ mmHg}$  ohne Mitralinsuffizienz. Bei einer  $AVA = 0,6 \text{ cm}^2$  beträgt dieser Wert  $57,1 \pm 9,4 \text{ mmHg}$ . Mit Hinzufügen einer hochgradigen Mitralinsuffizienz fällt dieser Wert aber auch bei einer  $AVA = 0,6 \text{ cm}^2$  auf  $33,6 \pm 9,5 \text{ mmHg}$  ab. Somit besteht nur eine Differenz von 6,2 mmHg zwischen dem Stenosegraden  $AVA = 0,8 \text{ cm}^2$  (ohne MI) und  $AVA = 0,6 \text{ cm}^2$  (hochgradiger MI).

#### 5.4.2 Einfluss des peripheren Widerstandes auf MPG und AVA bei Mitralinsuffizienz

Der Widerstand des Systems wurde graduell gesteigert von  $600 \text{ dyn} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}$  über 1200 und 1800 auf  $2200 \text{ dyn} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}$ . Bei einer AS von  $AVA = 0,6 \text{ cm}^2$  wurden der mittlere Gradient und die Klappenöffnungsfläche erfasst, während eine Insuffizienz der Mitralklappe hinzugefügt wurde. Die Abbildung 18 stellt den Zusammenhang zwischen MPG und dem SVR, bei unterschiedlich schwerer MI, graphisch dar.

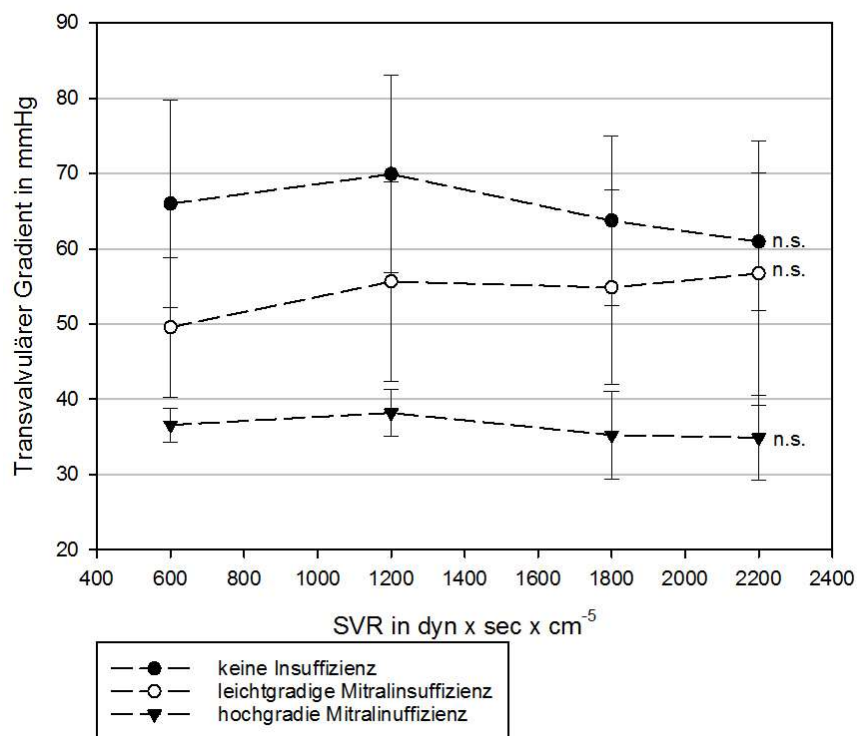


Abbildung 18: Einfluss des Widerstandes auf den mittleren Gradienten bei Mitralinsuffizienz; n.s. = nicht signifikant

Bei den Messserien mit kompetenter Mitralklappe führt ein Anstieg des peripheren Widerstandes zu keiner signifikanten Veränderung des MPG (siehe p – Werte – Tabelle 13). D.h. bei einem SVR von 600 dyn x sec x cm<sup>-5</sup> beträgt der MPG 66 ± 13,8 mmHg und ändert sich nicht signifikant bei einem SVR von 2200 dyn x sec x cm<sup>-5</sup> auf 60,9 ± 9,2 mmHg (p = 0,615). Dieser Zusammenhang spiegelt sich auch bei den Messungen mit leichtgradiger und hochgradiger MI wider. Bei einer leichtgradigen MI ändert sich der MPG von 49,5 ± 9,3 mmHg bei einem SVR von 600 dyn x sec x cm<sup>-5</sup> auf 56,7 ± 17,6 mmHg bei einem SVR von 2200 dyn x sec x cm<sup>-5</sup> (p = 0,881). Bei einer hochgradigen MI ändert sich der MPG von 36,6 ± 2,2 mmHg bei einem SVR von 600 dyn x sec x cm<sup>-5</sup> auf 34,9 ± 5,6 mmHg bei einem SVR von 2200 dyn x sec x cm<sup>-5</sup> (p = 0,068). Somit kommt es auch in diesen beiden Messreihen zu keiner signifikanten Veränderung des MPG bei einem Anstieg des peripheren Widerstandes.

SVR in dyn x sec x cm <sup>-5</sup>		600	1200	1800	2200	P - Wert
Insuffizienz der Mitralklappe	<i>keine</i>	66,0 ± 13,8	69,9 ± 13,2	63,7 ± 11,2	60,9 ± 9,2	0,615
	<i>leichtgradig</i>	49,5 ± 9,3	55,7 ± 13,2	54,9 ± 12,9	56,7 ± 17,6	0,881
	<i>hochgradig</i>	36,6 ± 2,2	38,2 ± 3,1	35,2 ± 5,8	34,9 ± 5,6	0,608

Tabelle 13: Einfluss der Mitralinsuffizienz auf den transvalvulären Gradienten bei unterschiedlichem SVR

Die Messwerte über die Abhängigkeit der berechneten Klappenöffnungsfläche von dem SVR sind in Tabelle 14 dargestellt:

Mitralinsuffizienz	SVR in dyn x sex x cm <sup>-5</sup>	AVA in cm <sup>2</sup>	p - Wert
<b>Keine</b>	600	0,55 ± 0,05	0,921
	1200	0,55 ± 0,06	
	1800	0,55 ± 0,05	
	2200	0,57 ± 0,07	
<b>Leichtgradig</b>	600	0,55 ± 0,04	0,754
	1200	0,53 ± 0,03	
	1800	0,56 ± 0,04	
	2200	0,54 ± 0,06	
<b>Hochgradig</b>	600	0,54 ± 0,02	0,996
	1200	0,54 ± 0,02	
	1800	0,54 ± 0,03	
	2200	0,54 ± 0,04	

Tabelle 14: Abhängigkeit der Klappenöffnungsfläche vom peripheren Widerstand bei begleitender Mitralinsuffizienz

Bei kompetenter Mitralklappe ändert sich die berechnete Klappenöffnungsfläche nicht signifikant von  $0,55 \pm 0,05 \text{ cm}^2$  bei einem SVR von  $600 \text{ dyn x sex x cm}^{-5}$  auf  $0,57 \pm 0,07 \text{ cm}^2$  bei einem SVR von  $2200 \text{ dyn x sex x cm}^{-5}$  ( $p = 0,921$ ). Bei leichtgradiger MI ändert sich die AVA von  $0,55 \pm 0,04 \text{ cm}^2$  bei einem SVR von  $600 \text{ dyn x sex x cm}^{-5}$  auf eine AVA von  $0,54 \pm 0,06 \text{ cm}^2$  bei einem SVR von  $2200 \text{ dyn x sex x cm}^{-5}$  ( $p = 0,754$ ). Die Messwerte bei hochgradiger MI liefern ein ähnliches Ergebnis: Eine AVA von  $0,54 \pm 0,02 \text{ cm}^2$  bei einem SVR von  $600 \text{ dyn x sex x cm}^{-5}$  und eine AVA von  $0,54 \pm 0,04 \text{ cm}^2$  bei  $2200 \text{ dyn x sex x cm}^{-5}$  ( $p = 0,996$ ).

Auch hier zeigt sich, dass es nur zu minimalen Änderungen bei der berechneten Klappenöffnungsfläche kommt. Ein signifikanter Zusammenhang, siehe p – Werte in Tabelle 14, zwischen der Veränderung des peripheren Widerstandes und der Klappenöffnungsfläche bei begleitender MI ist somit nicht festzustellen.

### 5.4.3 Einfluss der Compliance auf MPG und AVA bei Mitralinsuffizienz

Um den Einfluss der Compliance auf den mittleren Gradienten und die berechnete Klappenöffnungsfläche zu ermitteln, wurde die Compliance des Systems in einem Bereich von 0,4 ml/mmHg über 0,75, 1 und 1,5 bis 2 ml/mmHg variiert. Die AS wurde mit einer AVA = 0,6 cm<sup>2</sup> konstant gehalten. Daraufhin wurden die Messungen sowohl bei intakter, als auch bei leichtgradig und hochgradig insuffizienter Mitralklappe durchgeführt.

Der Mittelwert aller gemessenen MPG blieb ohne insuffiziente Mitralklappe über den kompletten Compliance-Bereich konstant bei  $68 \pm 14,6$  mmHg. Mit der leichtgradigen MI sank der Mittelwert des MPG auf  $53,7 \pm 11,4$  mmHg blieb aber auch bei Veränderung der Compliance bei diesem Wert. Ein weiteres Absinken des Mittelwertes des MPG auf  $35 \pm 4,9$  mmHg wurde bei hochgradiger MI beobachtet, während auch hier die Compliance keinen Einfluss auf den MPG hatte. Somit kommt es bei einer Änderung der C bei begleitender MI zu keiner signifikanten Änderung des MPG (siehe p – Werte – Tabelle 15).

Die Tabelle 15 stellt nochmals umfassend den Zusammenhang der Messwerte des MPG zu der Compliance dar:

Mitralinsuffizienzgrad	Compliance in ml/mmHg	Mittlerer Gradient in mmHg	p - Wert
<b>Keine</b>	<b>0,4</b>	61,1 ± 20	0,684
	<b>0,75</b>	67,8 ± 15,7	
	<b>1</b>	71,1 ± 15	
	<b>1,5</b>	68,7 ± 11,9	
	<b>2</b>	71,5 ± 13,5	
<b>Leichtgradig</b>	<b>0,4</b>	50,4 ± 12,2	0,921
	<b>0,75</b>	53,0 ± 11,1	
	<b>1</b>	54,7 ± 13,4	
	<b>1,5</b>	54,5 ± 12,6	
	<b>2</b>	55,8 ± 12,3	
<b>Hochgradig</b>	<b>0,4</b>	32,3 ± 4,8	0,772
	<b>0,75</b>	35,9 ± 5,7	
	<b>1</b>	35,9 ± 5,6	
	<b>1,5</b>	34,9 ± 5,7	
	<b>2</b>	35,9 ± 4,1	

Tabelle 15: Abhängigkeit des transvalvulären Gradienten von der Compliance bei begleitender Mitralinsuffizienz

Bei der Erfassung der berechneten Klappenöffnungsfläche zeigte sich, dass die Compliance keinen signifikanten Einfluss auf die mittels CW-Doppler berechnete AVA hat (siehe p – Werte – Tabelle 16). Sowohl bei der kompetenteren Mitralklappe, als auch bei der leichtgradigen und hochgradigen Mitralsuffizienz ändert sich die AVA bei der Variation der Compliance nicht signifikant. Somit beträgt die AVA  $0,54 \pm 0,07 \text{ cm}^2$  bei einer C von 0,4 ml/mmHg und ändert sich auf  $0,538 \pm 0,07 \text{ cm}^2$  bei einer C von 2 ml/mmHg bei kompetenter Mitralklappe ( $p = 0,981$ ). Bei einer leichtgradigen MI beträgt die AVA  $0,55 \pm 0,04 \text{ cm}^2$  bei einer C von 0,4 ml/mmHg und ändert sich kaum auf  $0,55 \pm 0,05 \text{ cm}^2$  bei einer C von 2 ml/mmHg ( $p = 0,990$ ). Ein gleiches Bild zeigt sich bei der hochgradigen MI. Die AVA schwankt hier lediglich zwischen  $0,54 \pm 0,06 \text{ cm}^2$  bei einer C von 0,4 ml/mmHg und  $0,53 \pm 0,04 \text{ cm}^2$  bei einer C von 2 ml/mmHg ( $p = 0,995$ ). Tabelle 16 stellt diese Daten nochmals umfassend dar:

Mitralsuffizienzgrad	Compliance in ml/mmHg	Berechnete AVA in $\text{cm}^2$	p - Wert
<b>Keine</b>	<b>0,4</b>	$0,540 \pm 0,07$	0,981
	<b>0,75</b>	$0,551 \pm 0,06$	
	<b>1</b>	$0,539 \pm 0,07$	
	<b>1,5</b>	$0,542 \pm 0,05$	
	<b>2</b>	$0,538 \pm 0,06$	
<b>Leichtgradig</b>	<b>0,4</b>	$0,546 \pm 0,04$	0,990
	<b>0,75</b>	$0,553 \pm 0,05$	
	<b>1</b>	$0,552 \pm 0,04$	
	<b>1,5</b>	$0,558 \pm 0,05$	
	<b>2</b>	$0,550 \pm 0,05$	
<b>Hochgradig</b>	<b>0,4</b>	$0,543 \pm 0,06$	0,995
	<b>0,75</b>	$0,542 \pm 0,05$	
	<b>1</b>	$0,535 \pm 0,04$	
	<b>1,5</b>	$0,541 \pm 0,06$	
	<b>2</b>	$0,553 \pm 0,04$	

Tabelle 16: Abhängigkeit des berechneten AVA von der Compliance bei begleitender Mitralsuffizienz



Abbildung 19 bildet den Einfluss der C auf die berechnete AVA bei kompetenter Mitralklappe, sowie bei leichtgradiger und hochgradiger MI nochmals als Säulendiagramm ab:

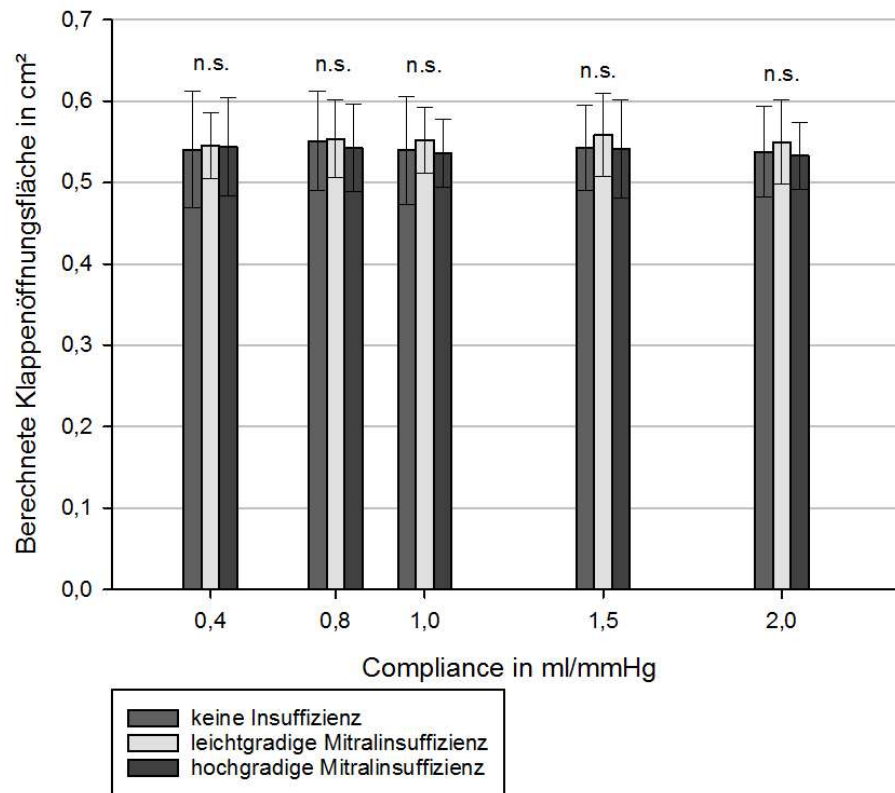


Abbildung 19: Einfluss der Compliance auf die berechnete Klappenöffnungsfläche bei begleitender Mitralsuffizienz; n.s. = nicht signifikant

## 5.5 Das physiologische Extrem – Einfluss von Extremwerten auf MPG und AVA

Das physiologische Extrem spiegelt eine Kreislagsituation wider, bei dem die Compliance minimal (0,4 ml/mmHg) und gleichzeitig der Widerstand maximal ( $2200 \text{ dyn} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}$ ) ist. Somit kann nicht nur der Widerstand und die Compliance im Einzelnen untersucht werden, sondern auch das Zusammenwirken beider Faktoren.

Mit zunehmender SVR steigen die Drücke im System des Kreislaufmodells an. Bei einem SVR von  $600 \text{ dyn} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}$  pendelt sich der Druck bei ca. 102 mmHg (systolisch) ein, während er bei einem maximalen SVR von  $2200 \text{ dyn} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}$  auf ca. 209,4 mmHg (systolisch) ansteigt.

Betrachtet man nun die Volumen-Druck-Kurve (siehe Abbildung 20) des Compliance-Elements, ist festzustellen, dass mit zunehmendem Volumen, welches eingespritzt wird, der Druck steigt.

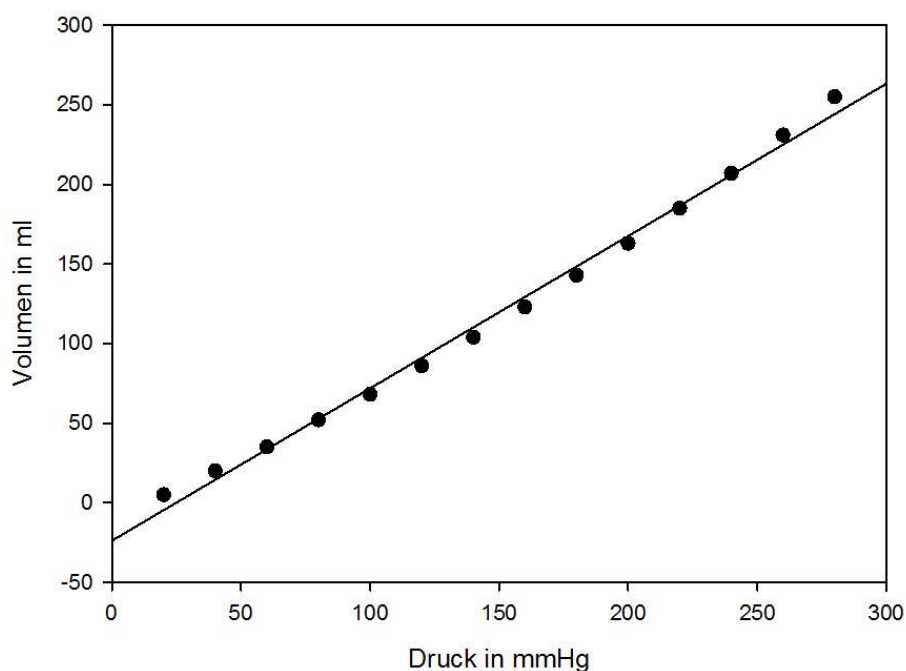


Abbildung 20: Volumen-Druck-Kurve des Compliance-Elementes  
(Startvolumen: 1000 ml)

Interpretiert man jedoch die Compliance-Druck-Kurve (siehe Abbildung 21), so erkennt man, dass umso höher der Druck im Compliance-Element ist, die C immer weiter abnimmt. Da ein hoher SVR zu einem hohen Druck führt folgt daraus, dass bei steigendem SVR die C des Systems abnimmt, da der Druck im System ansteigt. Dies verdeutlicht, dass die Parameter ansteigender Druck bzw. SVR und abnehmende C fest miteinander verwoben sind.

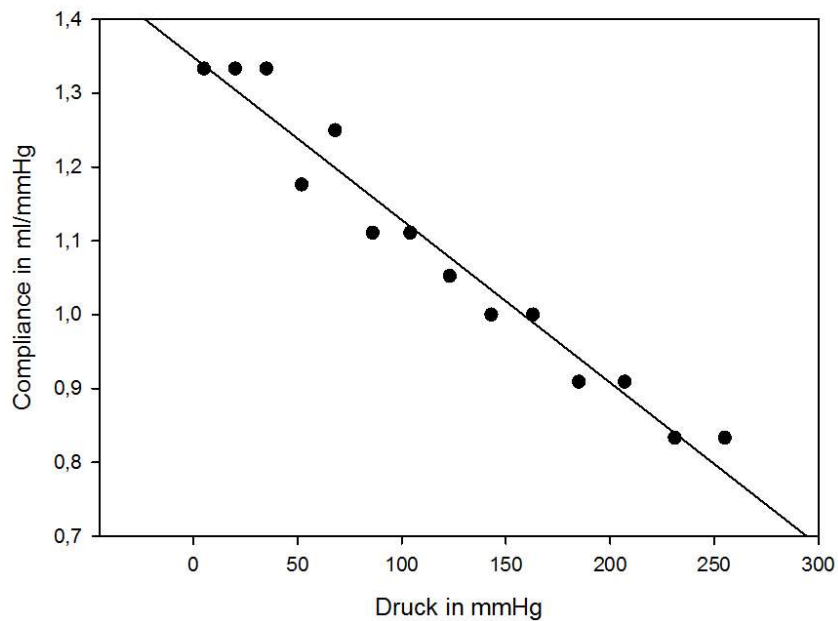


Abbildung 21: Compliance-Druck-Kurve des Compliance-Elements  
(Startvolumen: 1000 ml)

Es folgt der Vergleich des mittleren Gradienten und der Klappenöffnungsfläche unter Normbedingungen (SV = 80 ml; HF = 70/min; SVR = 1200 dyn x sec x cm<sup>-5</sup>; C = 1 ml/mmHg) und unter physiologischen Extrembedingungen. Dieser Vergleich fand bei verschiedenen Stenosegraden statt, sowie unter Ergänzung einer Mitralinsuffizienz. Die Auflistung der Messserien ist in Abbildung 22 dargestellt:

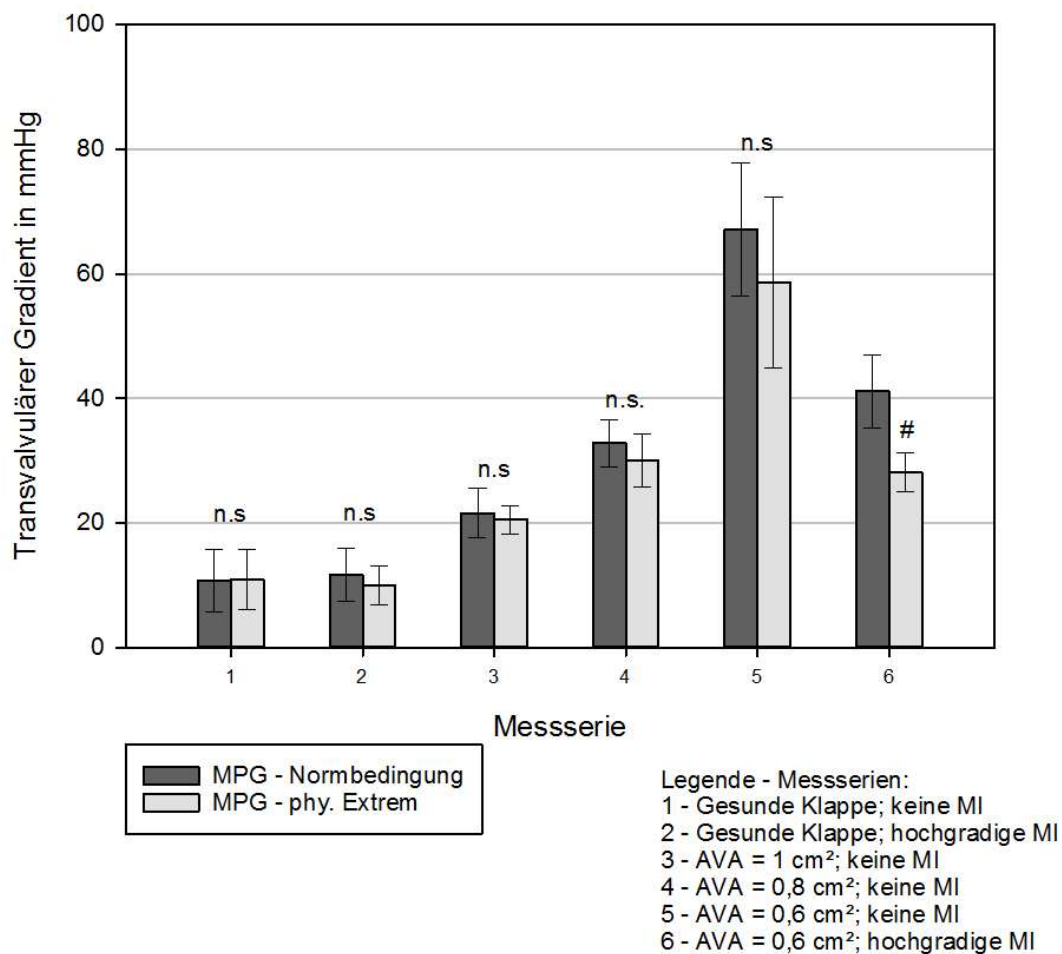


Abbildung 22: Vergleich des mittleren Gradienten unter Normbedingungen und physiologischem Extrem bei unterschiedlichen Messserien  
 n.s. = nicht signifikant; # = signifikante Änderung

Es zeigt sich, dass die physiologischen Extrembedingungen kaum Einfluss auf den MPG nehmen (siehe Tabelle 17). Erst bei einer Stenose von  $AVA = 0,6 \text{ cm}^2$  und einer hochgradigen Mitralinsuffizienz führen die Extrembedingungen zu einem signifikanten Abfall des mittleren Gradienten ( $p = 0,002$ ). Unter Normbedingungen liegt hier der MPG bei  $41,1 \pm 5,9 \text{ mmHg}$  und sinkt unter den physiologischen Extrembedingungen auf  $28,1 \pm 3,1 \text{ mmHg}$ .

Stenosegrad	Mitralinsuffizienzgrad	MPG in mmHg - Normbedingung	MPG in mmHg - Extrembedingung	p - Wert
$\emptyset$	$\emptyset$	$10,7 \pm 5$	$10,8 \pm 4,8$	0,974
$\emptyset$	<i>hochgradig</i>	$11,6 \pm 4,3$	$10,0 \pm 3,1$	0,568
$AVA = 1 \text{ cm}^2$	$\emptyset$	$21,6 \pm 3,9$	$20,5 \pm 2,3$	0,628
$AVA = 0,8 \text{ cm}^2$	$\emptyset$	$32,8 \pm 3,8$	$30 \pm 4,3$	0,307
$AVA = 0,6 \text{ cm}^2$	$\emptyset$	$67,1 \pm 10,7$	$58,7 \pm 13,7$	0,309
$AVA = 0,6 \text{ cm}^2$	<i>hochgradig</i>	$41,1 \pm 5,9$	$28,1 \pm 3,1$	0,002

Tabelle 17: Vergleich des MPG unter Normbedingungen und unter Extrembedingungen

Im Vergleich dazu zeigt sich die berechnete Klappenöffnungsfläche relativ konstant unter allen Testbedingungen (siehe Tabelle 18) und eine signifikante Veränderung ist nicht festzustellen (siehe p – Werte – Tabelle 18). Im Gegensatz zu dem MPG ändert sich die AVA bei einer AS ( $AVA = 0,6 \text{ cm}^2$ ) und hochgradiger MI von  $0,51 \pm 0,03 \text{ cm}^2$  unter Normbedingungen auf eine AVA von  $0,55 \pm 0,04 \text{ cm}^2$  unter Extrembedingungen. Diese Änderung ist im Gegensatz zum MPG nicht signifikant ( $p = 0,097$ ).

Stenosegrad	Mitralinsuffizienzgrad	AVA in $\text{cm}^2$ - Normbedingung	AVA in $\text{cm}^2$ - Extrembedingung	p - Wert
<i>Keine</i>	$\emptyset$	$1,48 \pm 0,35$	$1,41 \pm 0,41$	0,753
<i>Keine</i>	<i>hochgradig</i>	$1,00 \pm 0,21$	$0,97 \pm 0,18$	0,823
$AVA = 1 \text{ cm}^2$	$\emptyset$	$0,97 \pm 0,06$	$0,97 \pm 0,04$	0,876
$AVA = 0,8 \text{ cm}^2$	$\emptyset$	$0,77 \pm 0,02$	$0,77 \pm 0,05$	0,939
$AVA = 0,6 \text{ cm}^2$	$\emptyset$	$0,54 \pm 0,04$	$0,57 \pm 0,06$	0,437
$AVA = 0,6 \text{ cm}^2$	<i>hochgradig</i>	$0,51 \pm 0,03$	$0,55 \pm 0,04$	0,097

Tabelle 18: Vergleich der AVA unter Normbedingungen und unter Extrembedingungen

## 6 Diskussion

Die Echokardiographie ist als zuverlässiges Verfahren zur Diagnostik der AS etabliert. Die Echokardiographie erlaubt eine morphologische Einschätzung der Klappe, sowie eine semiquantitative Bestimmung der Klappenverkalkung (Daniel et al. 2006a). Jedoch ist die Untersuchung stark Untersucherabhängig (Popescu et al. 2009). Für die Schweregradbestimmung einer AS wird die dopplerechokardiographische Untersuchung herangezogen. Hiermit können der mittlere Druckgradient, sowie der maximale Druckgradient über die Aortenklappe bestimmt werden. Des Weiteren kann hiermit die maximale Flussgeschwindigkeit erfasst werden und mittels Kontinuitätsgleichung die Klappenöffnungsfläche bestimmt werden. Aus diesen Werten ergibt sich die Definition einer schweren AS, wenn die maximale Flussgeschwindigkeit  $> 4 \text{ m/s}$  und der mittlere Gradient  $> 40 \text{ mmHg}$  beträgt und sich eine  $\text{AVA} < 1 \text{ cm}^2$  errechnet (Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of et al. 2012).

Die oben genannten Werte zeigen sich auch in den Messungen am Kreislaufmodell als robuste Parameter bei der Einschätzung des Schweregrades der AS unter physiologischen Bedingungen. Der MPG und die AVA werden nur durch wenige Parameter beeinflusst. Hierzu zählen in erster Linie das Schlagvolumen bzw. die Ejektionsfraktion, sowie eine begleitende Mitralinsuffizienz.

Zugleich konnte im Kreislaufmodell nachgewiesen werden, dass eine Abnahme der Klappenöffnungsfläche zu einem Anstieg des MPG und der  $v_{\text{max}}$  führt. Mit einer verminderten Klappenöffnungsfläche kommt es bei konstanten kardialen und kreislaufspezifischen Parametern zu einer signifikanten Zunahme des Druckgradienten und der Flussgeschwindigkeit.

Dies verdeutlicht, dass die Echokardiographie und dopplerechokardiologische Untersuchung über weite Strecken der physiologischen Parameter eine robuste Methode zur nicht-invasiven Erfassung der Klappenöffnungsfläche und schweregradbestimmenden Parameter darstellt und ähnlich gute Ergebnisse liefert, wie die invasive Messung (Teirstein et al. 1986). Jedoch sind diese Messungen für bestimmte kardiale und kreislaufspezifische Parameter fehleranfällig. Die folgende Diskussion soll diese Fehleranfälligkeit der echokardiographischen Messungen für die unterschiedlichen Parameter evaluieren und den Einfluss auf die jeweiligen schweregradbestimmenden Parameter bewerten.

## 6.1 Analysen bei Aortenstenose bei kompetenter Mitralklappe

### 6.1.1 Einfluss von Schlagvolumen und Herzfrequenz

Das Schlagvolumen ist ein kardialer Funktionsparameter, welcher eine wichtige Rolle bei der Beurteilung der Herzarbeit ( $\text{Arbeit} = \Delta\text{Druck} \times \Delta\text{Volumen}$ ) spielt. Multipliziert man das Schlagvolumen mit der Herzfrequenz ergibt sich hieraus das Herzzeitvolumen, dies lässt eine Aussage über die Herzleistung zu. (Speckmann et al. 2008). Die Herzleistung kann im Rahmen einer Herzinsuffizienz vermindert sein. Über einen langen Zeitraum kann dies mittels des Frank-Starling-Mechanismus kompensiert werden, da das enddiastolische Volumen (Preload) durch den Rückstau zunimmt und somit eine ausreichende Förderleistung gewährleistet ist. Ab einem gewissen Zeitpunkt ist die Pumpfunktion jedoch soweit herabgesetzt, dass dieser Mechanismus erschöpft ist und das Schlagvolumen abnimmt. Somit kommt es zu einem geringeren Fluss („low flow“) über die Aortenklappe. Dies hat direkten Einfluss auf die schweregradbestimmenden Parameter.

Betrachtet man den MPG zeigt sich ein proportionaler Zusammenhang zwischen MPG und SV. Mit dem Herabsinken des Schlagvolumens nimmt, unabhängig vom Stenosegrad der Klappe, der MPG ab. Ebenso steigt dieser wieder proportional an, sobald man das SV erhöht. Dieser Zusammenhang war bei allen Stenosegraden der Aortenklappe zu erkennen. Dabei wurde jedoch deutlich, dass mit der Zunahme der AS das Schlagvolumen einen immer größeren Einfluss auf den MPG hat. Während ohne Stenose der MPG bei einer Zunahme des SV von 70 ml lediglich von 4,6 mmHg auf 14,3 mmHg steigt ( $\Delta P = 9,7 \text{ mmHg}$ ), steigt dieser bei einer  $AVA = 0,6 \text{ cm}^2$  von 20,2 mmHg auf 92,7 mmHg ( $\Delta P = 72,5 \text{ mmHg}$ ). Dies verdeutlicht, dass der Anstieg des MPG bei Zunahme des SV bei hochgradiger AS steiler ist als bei leichtgradiger AS.

Bei der Betrachtung der berechneten Klappenöffnungsfläche (AVA) zeigt sich ein ähnlicher Zusammenhang. Mit dem Anstieg des Schlagvolumens vergrößert sich die AVA proportional. Im Gegensatz zur MPG ist jedoch zu sagen, dass bei der Betrachtung der AVA der Einfluss des Schlagvolumens auf die AVA mit dem Stenosegrad der AS nicht steigt. Das Gegenteil ist sogar der Fall. Ohne simulierte Aortenstenose steigt die AVA von  $1,06 \text{ cm}^2$  auf  $1,52 \text{ cm}^2$  ( $\Delta AVA = 0,46 \text{ cm}^2$ ) bei einer Zunahme des SV von 70 ml. Hingegen steigt die AVA bei einer hochgradigen Stenose mit einer  $AVA = 0,6 \text{ cm}^2$  nur von  $0,45 \text{ cm}^2$  auf  $0,56 \text{ cm}^2$  ( $\Delta AVA = 0,11 \text{ cm}^2$ ). Somit ist der Einfluss des Schlagvolumens auf die AVA bei leichtgradiger Stenose höher, als bei einer hochgradigen Stenose.

Diese Abhängigkeiten der berechneten Klappenöffnungsfläche und des mittleren Gradienten vom Schlagvolumen ergeben sich durch die physikalischen Berechnungen, welche bei der dopplerechokardiographischen Untersuchung angewandt werden. Aus diesen Zusammenhängen wird klar, dass mit Abnahme des Flusses (sinkendem SV) auch die Geschwindigkeit über die AS sinkt. Durch die direkte Proportionalität, welche sich in der Bernoulli-Gleichung widerspiegelt, fällt bei sinkendem Fluss auch der Druckgradient über der Klappe.

Die Geschwindigkeit im LVOT wird mittels PW-Doppler bestimmt und die Fläche des LVOT manuell gemessen. Mittels CW-Doppler ergibt sich die Geschwindigkeit über die Stenose (siehe 4.3.4.1). Wie bereits oben beschrieben, ist diese Geschwindigkeit direkt abhängig vom Fluss und damit vom Schlagvolumen. Somit ergibt sich auch für die Berechnung der Klappenöffnungsfläche über die Kontinuitätsgleichung eine Abnahme der Fläche bei sinkendem Schlagvolumen bzw. Fluss.

Aus den aufgeführten Berechnungen ergibt sich, dass nicht alleine das Schlagvolumen einen Einfluss auf die berechnete Klappenöffnungsfläche und den Druckgradienten hat, sondern vielmehr das Herzzeitvolumen. Das HZV errechnet sich aus dem Schlagvolumen und der Herzfrequenz. Demnach ist bei einem Anstieg der Herzfrequenz bei konstanten SV mit einem Anstieg des MPG und der AVA zu rechnen.

Dies bestätigt sich auch in den Messungen bei unterschiedlichen Herzfrequenzen. Exemplarisch hierfür bei einer AS (AVA = 0,6 cm<sup>2</sup>):

Hier steigt der MPG von  $31,5 \pm 6$  mmHg (Hf = 40/min) über  $67,1 \pm 10,7$  mmHg (Hf=70/min) auf  $91,4 \pm 12,2$  mmHg (Hf = 100/min). Gleichzeitig steigt die AVA von  $0,49 \pm 0,04$  cm<sup>2</sup> über  $0,54 \pm 0,04$  cm<sup>2</sup> auf  $0,57 \pm 0,05$  cm<sup>2</sup>.

Dieses Patientenkollektiv, bei denen sich durch eine verminderte linksventrikuläre Funktion ein niedriger Druckgradient und eine kleine Klappenöffnungsfläche errechnet, stellen eine diagnostische Herausforderung dar (Daniel et al. 2006b). Hier muss man zwischen einer pseudoschweren und einer fixierten schweren AS unterscheiden. Diagnostisch hilfreich ist hierbei die Dobutamin-Stressechokardiographie. Durch die Kontraktilitätssteigerung kommt es zu einer Zunahme des HZV und bei einer fixierten AS zu einem Anstieg des Gradienten ohne signifikante Änderung der Öffnungsfläche. Im Gegensatz dazu kommt es bei der pseudoschweren AS zu einem geringeren Anstieg des Gradienten, dafür aber zu einer deutlichen Zunahme der Klappenöffnungsfläche. Dies ergibt sich daraus, dass die Klappe in



Ruhe mangels adäquaten Flusses nicht vollständig öffnet (deFilippi et al. 1995). Der Nachweis dieser kontraktilen Reserve ist auch ein wichtiger Indikator für die Prognose (Monin et al. 2003).

Dementsprechend zeigt sich, dass die schweregradbestimmenden Parameter der AS bei der dopplerechokardiographischen Messung im direkten Zusammenhang mit dem Schlagvolumen und der Herzfrequenz stehen. Eine korrekte Evaluation der AS kann folglich nur erfolgen, wenn das HZV in die Überlegungen und Berechnungen mit einbezogen wird. Diagnostische Tests, wie die Dobutamin-Stressechokardiographie, können zur weiteren Diagnostik angewandt werden und sind auch für die Prognose und weiteren Verlaufes von großer Bedeutung.

### **6.1.2 Einfluss des peripheren Widerstandes**

Der arterielle Blutdruck errechnet sich als Produkt des peripheren Widerstandes und des HZV. Somit spielen das HZV und der periphere Widerstand physiologisch eine entscheidende Rolle bei der Regulation des Blutdrucks. Im Experiment wurde das HZV konstant gehalten und nur der periphere Widerstand verändert. Somit ist der gemessene Blutdruck direktes Ergebnis der Widerstandsveränderung.

Der arterielle Blutdruck wiederum spielt als Nachlast (Afterload) eine wichtige Rolle bei dem Frank-Starling-Mechanismus. Durch die erhöhte Nachlast verbleibt mehr Volumen im Herzen, da das SV zunächst verkleinert ist. Dies wiederum erhöht das enddiastolische Volumen. Dadurch steigert sich die Kontraktionskraft und es kann trotz Druckanstieg in der Aorta ein normales Schlagvolumen ausgeworfen werden (Speckmann et al. 2008).

Dieser Mechanismus ist grundlegend, um die physiologische Anpassung des SV an veränderte Widerstände zu verstehen. Gleichzeitig liegt hierin auch eine Limitation des Kreislaufmodells. Die mechanische Hubkolbenpumpe unterliegt keinem Frank-Starling-Mechanismus und wirft stets ein konstantes SV aus, unabhängig vom peripheren Widerstand. Dies ermöglicht eine hohe Reproduzierbarkeit und gewährleistet ebenso genaue Messergebnisse. Folglich sind diese Ergebnisse aber nur bedingt auf den Menschen übertragbar.

Demnach spielt der periphere Widerstand physiologisch eine Rolle bei der Anpassung des SV und somit indirekt auch eine Rolle bei schweregradbestimmenden Parametern, da diese direkt

vom SV abhängig sind. Die folgende Diskussion soll sich nun dem direkten Einfluss des SVR auf den MPG und die AVA widmen. Der indirekte Einfluss wird durch ein konstantes SV ausgeschaltet.

Betrachtet man den MPG bei schrittweiser Erhöhung des SVR ohne AS ergibt sich keine signifikante Änderung des Druckgradienten. Bei einem SVR von  $600 \text{ dyn} \cdot \text{sek} \cdot \text{cm}^{-5}$  liegt dieser bei 11,25 mmHg. Bei maximalen SVR von  $2200 \text{ dyn} \cdot \text{sek} \cdot \text{cm}^{-5}$  bei 11,0 mmHg. Dies ist ein konsistentes Ergebnis, welches sich auch in den Messungen mit der Aortenstenose  $\text{AVA} = 1 \text{ cm}^2$ ,  $\text{AVA} = 0,8 \text{ cm}^2$  und  $\text{AVA} = 0,6 \text{ cm}^2$  bestätigt. Exemplarisch bei einer  $\text{AVA} = 0,6 \text{ cm}^2$ : MPG von 66 mmHg bei einem SVR von  $600 \text{ dyn} \cdot \text{sek} \cdot \text{cm}^{-5}$  und ein MPG von 61 mmHg bei einem SVR von  $2200 \text{ dyn} \cdot \text{sek} \cdot \text{cm}^{-5}$ .

Ebenso unabhängig vom SVR stellt sich die berechnete Klappenöffnungsfläche dar. Ohne AS errechnet sich eine AVA von  $1,46 \pm 0,4 \text{ cm}^2$  bei einem SVR von  $600 \text{ dyn} \cdot \text{sek} \cdot \text{cm}^{-5}$ . Ohne signifikante Änderung bleibt die AVA bei  $1,45 \pm 0,3 \text{ cm}^2$  auch bei einem maximalen Widerstand von  $2200 \text{ dyn} \cdot \text{sek} \cdot \text{cm}^{-5}$ . Gleiches gilt für die unterschiedlichen Stenosegrade. Eine signifikante Änderung der berechneten Klappenöffnungsfläche bei Zunahme des SVR ist bei keinem Stenosegrad festzustellen (siehe 5.2).

Somit ist zu festzustellen, dass der periphere Widerstand bzw. der arterielle Blutdruck keinen Einfluss auf die echokardiographischen schweregradbestimmenden Parameter der AS hat, wenn keine weiteren Begleitvitien vorliegen. Deshalb ist die dopplerechokardiographische Messung auch bei schwankendem peripheren Widerstand bzw. bei unterschiedlichen Blutdrücken eine exakte Methode um valide die AS zu beurteilen.

Mit steigendem Lebensalter ist die arterielle Hypertonie relativ häufig in Deutschland (Horacek et al. 2012). Die Erkenntnis, dass dies keinen Einfluss auf die Messungen mittels Dopplerechokardiographie hat, ist daher nicht als gering einzuschätzen.

Unabhängig davon sollte eine begleitende arterielle Hypertonie bei asymptomatischer AS eine antihypertensive Therapie etabliert werden (O'Brien et al. 2004). Dies sollte mit sehr niedrigen Dosen von ACE-Hemmern und peripheren Vasodilatoren begonnen und langsam gesteigert werden, um eine medikamentöse Hypotension zu vermeiden (Chockalingam et al. 2004).

### 6.1.3 Einfluss der Compliance

Eine reduzierte Compliance und eine AS treten bei Patienten häufig nebeneinander auf (Briand et al. 2005). Deshalb ist es umso wichtiger, den Einfluss der C auf schweregradbestimmende Parameter der AS vollständig zu verstehen.

Die C spiegelt die Steifigkeit der Gefäße wider, d.h. um wie viel Volumen kann ein Gefäß gedehnt werden, bis ein gewisser Druckanstieg daraus resultiert. Risikofaktoren, dass diese Steifigkeit zunimmt und damit die C abnimmt, sind das Alter, der systolische Blutdruck, die Herzfrequenz, das Viszeralfett, Rauchen, HbA<sub>1c</sub> und eine Historie mit arterieller Hypertonie (Sutton-Tyrrell et al. 2001). Viele dieser Risikofaktoren spielen auch eine Rolle bei der Entstehung einer AS (siehe 2.1.1), weshalb eine Koexistenz von AS und reduzierter C schlüssig ist. Eine verminderte C reduziert die Pufferfunktion des arteriellen Systems und ist somit die bedeutendste Ursache für einen Anstieg des systolischen RR und ein Abfall des diastolischen RR (O'Rourke et al. 2002). Dieser Zusammenhang konnte auch im Modellkreislauf erfasst werden (siehe 5.3). Der diastolische Druck wiederum ist essentiell für eine suffiziente Koronarperfusion, welche durch eine verringerte C reduziert wird (Briand et al. 2005).

Dieser erhöhte Blutdruck, sowie die reduzierte C, gelten als wichtiger Prädiktor für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen (Mitchell 1999). Die reduzierte C führt desgleichen zu einer erhöhten diastolischen linksventrikulären Steifigkeit (Palmieri et al. 2003). Hierbei liegt eine weitere Limitation des Versuchskreislaufes. Die Hubkolbenpumpe verfügt nicht über die Anpassungsfähigkeiten, diesen Mechanismus zu imitieren. Die mechanische Pumpe wirft pro Schlag exakt das gleich SV aus und eine erniedrigte Compliance senkt auch nicht die diastolische Füllung, wie es bei einer diastolischen linksventrikulären Steifigkeitszunahme anzunehmen wäre. Dies begrenzt die Übertragbarkeit auf den menschlichen Kreislauf.

Betrachtet man die Änderung des MPG ohne Aortenstenose, indem man die C von 0,4 ml/mmHg bis auf 2 ml/mmHg erhöht und jeweils den MPG misst, ergibt sich bei der Bildung des Mittelwertes (Mittelwert von den MPG-Messungen bei einer C = 0,4; 0,75; 1; 1,5 und 2 ml/mmHg) ein Wert von  $11,3 \pm 0,3$  mmHg. Die geringe Schwankung sowie eine statistische Überprüfung verdeutlichen, dass es keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Änderung der Compliance und dem gemessenen MPG gibt. Dies wurde für die unterschiedlichen Aortenstenosen ( $AVA = 1 \text{ cm}^2$ ,  $AVA = 0,8 \text{ cm}^2$  und  $AVA = 0,6 \text{ cm}^2$ ) wiederholt. Hierbei errechnet man einen Mittelwert für den MPG von  $23 \pm 0,8$  mmHg für eine

AVA = 1 cm<sup>2</sup>, ein MPG von  $34,3 \pm 2,1$  mmHg bei einer AVA = 0,8 cm<sup>2</sup> und ein MPG von  $68 \pm 4,2$  mmHg bei einer AVA = 0,6 cm<sup>2</sup>. Auch hier verdeutlichen die geringen Standardabweichungen und auch die statistische Überprüfung, dass es für alle Stenosegrade keinen Zusammenhang zwischen Compliance und der Änderung des MPG gibt.

Bei der Betrachtung der berechneten AVA zeigt sich ein ähnliches Bild. Sowohl ohne Stenose, als auch mit der AS von AVA = 1 cm<sup>2</sup>, AVA = 0,8 cm<sup>2</sup> und AVA = 0,6 cm<sup>2</sup> ergibt sich keine signifikante Änderung der berechneten Klappenöffnungsfläche.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass sich bei den Messungen im Kreislaufmodell keine signifikanten Zusammenhänge zwischen schweregradbestimmenden Parametern der AS und der C finden ließen.

Bei Untersuchungen über den Effekt von arterieller Hypertonie auf schweregradbestimmende Parameter der AS ist festgestellt worden, dass der Abfall der C auch auf die schweregradbestimmenden Parameter Einfluss nimmt. So nimmt hier der MPG in der dopplersonografischen Messung um 16 mmHg ab (Kadem et al. 2005). Diese Divergenz der Ergebnisse ist damit zu erklären, dass eine Abnahme der C auch immer zu einer Abnahme der linksventrikulären Funktion führt (Briand et al. 2005). Diese Mechanismen, welche sich im menschlichen Kreislauf abspielen, können mit einer mechanischen Hubkolbenpumpe in einem Kreislaufmodell nicht simuliert werden. In dieser in-vitro-Studie bleibt die linksventrikuläre Funktion konstant und wurde nicht bei der Erniedrigung der C verändert.

Abschließend ist zu sagen, dass bei der Diagnose und der Behandlung auch die Compliance mit in die Evaluation einbezogen werden sollte. Durch die Beeinflussung der linksventrikulären Funktion hat sie indirekt Einfluss auf schweregradbestimmende Parameter, sowie auf das Outcome (Briand et al. 2005).

## 6.2 Analysen bei Aortenstenose und begleitender Mitralinsuffizienz

### 6.2.1 Einfluss des Schlagvolumens

Das Schlagvolumen spielt bei der dopplerechokardiographischen Evaluation einer Aortenstenose eine entscheidende Rolle. Die schweregradbestimmenden Parameter, wie der transvalvuläre Gradient und die berechnete Klappenöffnungsfläche, werden direkt vom SV beeinflusst. Mit zunehmendem SV kommt es zu einem proportionalen Anstieg des MPG und der AVA. Diese Zusammenhänge wurden bei einer Aortenstenose untersucht, bei der keine weiteren Begleitvitien vorlagen.

Dennoch ist eine Koexistenz von Vitien im höheren Lebensalter häufig. Das Alter ist sowohl für die Aortenstenose (Lindroos et al. 1993) als auch für die Mitralinsuffizienz (Klein et al. 1990) ein wichtiger Risikofaktor. Gleichmaßen ist die Mitralinsuffizienz nach der Aortenklappenstenose der zweithäufigste Herzklappenfehler in Europa (Klein et al. 1990). Infolgedessen ist es essentiell, den Einfluss von Begleitvitien bei der Evaluation einer AS zu verstehen. Trotz des häufigen Auftretens einer AS und einer begleitenden MI sind die Zusammenhänge noch weitgehend nicht quantifiziert. Eine Assoziation zwischen der EROA der MI und dem MPG bei AS sind komplex, es zeigt sich aber eine negative Beeinflussung des MPG durch die Zunahme des mitralen Regurgitationsvolumens (Rossi et al. 2014).

Das Schlagvolumen spielt auch bei begleitenden Herzklappenvitien eine Schlüsselrolle. Betrachtet man das SV in Abhängigkeit zu den Mitralinsuffizienzgraden, so ist eine signifikante Abnahme des Schlagvolumens mit Zunahme der MI zu beobachten. Bei einem fix eingestellten SV von 30 ml sinkt das SV von Anfangs gemessenen  $35,6 \pm 1,2$  ml (ohne MI) über  $27,42 \pm 1,5$  ml (leichtgradige MI) auf  $18,3 \pm 0,7$  ml (hochgradige MI) ( $p = 0,003$ ). Dies ließ sich auch in den Messreihen mit einem eingestellten SV von 70 ml bzw. 100 ml reproduzieren. Auch hier zeigte sich mit der Zunahme der Mitralinsuffizienz eine signifikante Abnahme des SV. Fügt man nun eine hochgradige AS in das Kreislaufmodell ein, zeigt sich wiederholt eine signifikante Abnahme des SV bei den unterschiedlich eingestellten SV. Das Vorwärtsschlagvolumen blieb von der hochgradigen AS ( $AVA = 0,6 \text{ cm}^2$ ) unberührt. D.h. der Stenosegrad der AS hat keinen Einfluss auf das SV bei begleitender MI. Einzig die Mitralinsuffizienz führt zu einer Abnahme des SV. Die bei Zunahme der MI beobachtete Abnahme des SV lässt sich auf die Zunahme des Regurgitationsvolumens zurückführen. Bei einer leichtgradigen MI beträgt die EROA  $< 0,2 \text{ cm}^2$  und bei der hochgradigen MI  $\geq 0,4 \text{ cm}^2$ . Somit nimmt das Volumen, welches in der Systole retrograd fließt, mit dem Schweregrad zu (Nickenig et al. 2013). Dieses Volumen pendelt zwischen Ventrikel und Vorhof. Es steht dem

antegradem SV somit nicht zur Verfügung. Es kommt zu einer Abnahme des Vorwärtsschlagvolumens und damit ebenso zu einer Abnahme des gemessenen MPG und  $V_{\max}$ .

Betrachtet man nun die berechnete AVA bei einer hochgradigen AS ( $AVA = 0,6 \text{ cm}^2$ ), während man das SV und den Grad der Mitralinsuffizienz verändert, stellt man fest, dass sich die berechnete AVA nicht signifikant verändert ( $p = 0,164$ ). Bei intakter Mitralklappe und einem eingestellten SV von 30 ml errechnet sich eine AVA von  $0,45 \pm 0,04 \text{ cm}^2$ . Bei leichtgradiger MI sinkt diese gering auf  $0,44 \pm 0,04 \text{ cm}^2$  und schließlich bei einer hochgradigen MI auf  $0,4 \pm 0,04 \text{ cm}^2$ .

Dies wurde bei einem eingestellten SV von 70 ml wiederholt. Hierbei ergeben sich die Werte von  $0,53 \pm 0,04 \text{ cm}^2$  (keine MI),  $0,53 \pm 0,07 \text{ cm}^2$  (leichtgradige MI) und  $0,52 \pm 0,05 \text{ cm}^2$  (hochgradige MI). Dies verdeutlicht, dass mit zunehmendem SV die berechnete AVA steigt. Dieser Zusammenhang bestätigt die vorherigen Messungen. Des Weiteren kommt es zu keiner signifikanten Änderung ( $p = 0,932$ ) der berechneten AVA, sobald eine MI in den Modellkreislauf eingefügt wird. Bei den Messungen mit einem eingestellten SV von 100 ml konnten ebenfalls keine signifikanten Änderungen ( $p = 0,97$ ) der AVA bei zunehmender MI gezeigt werden.

Ein anderes Bild zeigt sich bei der Analyse des MPG in Abhängigkeit vom Mitralinsuffizienzgrad. Auch hier wurden das eingestellte SV und der Schweregrad der MI verändert, während die AS ( $AVA = 0,6 \text{ cm}^2$ ) konstant blieb. Mit Zunahme des SV kommt es auch hier zu einer signifikanten Zunahme des MPG. Anders als bei der berechneten AVA kommt es aber bei dem Hinzufügen einer MI zu einer signifikanten Abnahme des MPG. Dies spiegelte sich bei den Messungen mit dem eingestellten SV von 30 ml, sowie bei 70 ml und 100 ml wider. Exemplarisch hierfür die transvalvulären Gradienten bei einem SV von 70 ml:  $57,1 \pm 9,4 \text{ mmHg}$  (keine MI);  $48,6 \pm 13,8 \text{ mmHg}$  (leichtgradige MI);  $33,6 \pm 9,5 \text{ mmHg}$  (hochgradige MI) ( $p = 0,035$ ).

Dies verdeutlicht, dass das Vorhandensein einer MI zu einer signifikanten Abnahme des MPG führt und somit eine AS fehlerhaft evaluiert wird. Liegt eine hochgradige MI vor, kommt es bei der Betrachtung der MPG zu einer Unterschätzung des Schweregrades einer AS. Dies wird besonders deutlich, wenn man die transvalvulären Gradienten von unterschiedlichen Stenosegraden vergleicht: Bei einer AVA von  $0,8 \text{ cm}^2$  ohne MI beträgt der MPG ca. 27,4 mmHg. Ein Wert von nur 33,6 mmHg ergibt sich bei einer AVA von  $0,6 \text{ cm}^2$ , wenn

eine hochgradige MI vorliegt. Somit nähren sich die Werte bei den beiden Stenosegraden auf 6,2 mmHg an. Ohne MI bei einer  $AVA = 0,6 \text{ cm}^2$  beträgt diese Differenz 32,7 mmHg.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die MI zu einer Unterschätzung des Schweregrades einer AS führen kann. Hierbei entpuppt sich der MPG als deutlich anfälliger auf eine MI als die berechnete AVA. Beide Parameter sind aber auch hier stark abhängig vom SV. Die deutlich ungünstigste Situation ist somit eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion mit Koexistenz einer hochgradigen MI. Doch gerade diese Situation ist nicht selten, da eine linksventrikuläre Dysfunktion, welche mit einer Veränderung des Mitralklappenapparates einhergeht, zu einer MI führen kann (Nickenig et al. 2013).

Bei der Evaluation einer AS sollte stets die Funktion der Mitralklappe überprüft werden. Erst in Zusammenschau von Mitralklappenfunktion, Schlagvolumen, MPG und AVA sollte die abschließende Beurteilung der AS erfolgen, sonst kann es zu einer deutlichen Fehleinschätzung der AS kommen.

### **6.2.2 Einfluss des peripheren Widerstandes**

Bei einer hochgradigen AS ( $AVA = 0,6 \text{ cm}^2$ ) wurde der SVR schrittweise gesteigert. Diese Messreihe wurde sowohl ohne MI durchgeführt, als auch mit leichtgradiger und hochgradiger MI. Hierbei wurden die schweregradbestimmenden Parameter (MPG und AVA) erfasst.

Ohne eine MI zeigt sich, dass sich der MPG minimal verändert, es aber nicht im Zusammenhang mit der sukzessiven Steigerung des SVR steht. D.h. es kommt zu keiner signifikanten Veränderung des MPG bei der Veränderung des SVR. Dieser Zusammenhang spiegelte sich auch in den Messungen mit einer leichtgradigen und hochgradigen MI wider. Auch mit MI kommt es somit zu keiner signifikanten Änderung des MPG bei Steigerung des SVR. Somit ist festzustellen, dass über alle Kategorien des SVR der MPG konstant bleibt, unabhängig von einer begleitenden MI.

Betrachtet man den zweiten Parameter, die berechnete AVA, offenbart sich auch hier dieser Zusammenhang. Sowohl ohne MI, als auch mit leichtgradiger und hochgradiger MI kommt es zu keiner signifikanten Änderung der berechneten AVA. Dieser Parameter ist somit auch unabhängig vom SVR und wird auch nicht durch eine begleitende MI beeinflusst.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass sowohl der MPG als auch die berechnete AVA solide Parameter bei der Evaluation der AS sind. Diese werden, unabhängig von einer koexistenten MI, nicht durch den SVR beeinflusst.

Doch auch hier gelten folgende Limitationen. Bei den Messungen handelt es sich um eine in-vitro-Studie, d.h. die Hubkolbenpumpe pumpt unabhängig vom SVR stets dasselbe SV. Wie man von der Druck-Volumen-Kurve des Menschen weiß, ist dies nicht physiologisch. Eine erhöhte Afterload des Ventrikels kann über den Frank-Starling-Mechanismus über einen weiten Druckbereich kompensiert werden (Speckmann et al. 2008). Ab einem gewissen Widerstand nimmt die Herzarbeit und somit auch das Vorwärtsschlagvolumen ab. Daher sind die Ergebnisse nur bedingt auf den Menschen übertragbar.

### **6.2.3 Einfluss der Compliance**

Die Compliance spielt eine wichtige Rolle bei der Betrachtung der AS, da eine reduzierte C und eine AS häufig koexistent auftreten (Briand et al. 2005). Eine begleitende MI ist ebenso wahrscheinlich, da diese die zweithäufigste Herzklappenerkrankung darstellt (Klein et al. 1990). Der Einfluss einer erniedrigten Compliance auf die schweregradbestimmenden Parameter (MPG und AVA) bei begleitender MI ist trotzdem noch nicht richtig verstanden.

Bei den Betrachtungen wurde bei einer hochgradigen AS ( $AVA = 0,6 \text{ cm}^2$ ) die Compliance sukzessive von  $0,4 \text{ ml/mmHg}$  auf  $2 \text{ ml/mmHg}$  gesteigert. Dies wurde sowohl bei intakter Mitralklappe, als auch bei leichtgradiger und hochgradiger MI durchgeführt. Es zeigte sich, dass der MPG bei den Messungen ohne MI über den kompletten Compliance-Bereich konstant blieb. Eine signifikante Veränderung des MPG bei Steigerung der Compliance war somit nicht festzustellen. Dieses Ergebnis konnte auch bei den Messungen mit leichtgradiger und hochgradiger MI reproduziert werden.

Exemplarisch hierfür die Ergebnisse von der Messung mit einer hochgradigen MI bei einer AS von  $AVA = 0,6 \text{ cm}^2$ :  $32,3 \pm 4,8 \text{ mmHg}$  ( $C = 0,4 \text{ ml/mmHg}$ );  $35,9 \pm 5,7 \text{ mmHg}$  ( $C = 0,75 \text{ ml/mmHg}$ );  $35,9 \pm 5,6 \text{ mmHg}$  ( $C = 1 \text{ ml/mmHg}$ );  $34,9 \pm 5,7 \text{ mmHg}$  ( $C = 1,5 \text{ ml/mmHg}$ );  $35,9 \pm 4,1 \text{ mmHg}$  ( $C = 2 \text{ ml/mmHg}$ ).

Des Weiteren zeigt sich, dass die C ebenso keinen Einfluss auf die berechnete AVA nimmt. Sowohl ohne MI, als auch mit leichtgradiger und hochgradiger MI konnte keine signifikante



Veränderung der berechneten AVA beobachtet werden. Somit spielt eine verminderte C auch bei hochgradiger MI keine Rolle bei der Bestimmung der berechneten AVA.

Es zeigt sich somit zusammenfassend, dass die C bei der Evaluation der AS mit Erfassung des MPG und der AVA eine untergeordnete Rolle spielt und sich diese Parameter unabhängig von einer begleitenden MI darstellen. Somit ist der MPG und die AVA eine robuste Größe bei der Bestimmung der AS, trotz koexistenter MI bei unterschiedlicher Gefäßcompliance.

Doch bereits bekannt ist, dass eine reduzierte C häufig bei älteren Patienten mit einer AS auftritt und der dadurch gesteigerte Afterload zu einem Abfall der linksventrikulären Funktion führt (Briand et al. 2005). Diese Ergebnisse wurden ohne Betrachtung einer begleitenden MI erfasst. Die in-vitro-Studie lässt physiologische Adaptationsmechanismen exkludiert, um gegenseitige Beeinflussungen auszuschließen. Dadurch lassen sich die Ergebnisse aber nur beschränkt auf den menschlichen Kreislauf abbilden. Doch da die begleitende MI anscheinend keinen Einfluss auf die schweregradbestimmenden Parameter nimmt, ist dies auch mit physiologischen Adaptationsmechanismen unwahrscheinlich. Einzig entscheidend ist auch hier die linksventrikuläre Funktion. Diese steht im menschlichen Kreislauf jedoch in Verbindung mit der arteriell systemischen Compliance (Briand et al. 2005).

#### **6.2.4 Physiologische Extremwerte**

Eine verminderte Compliance reduziert die Pufferfunktion des arteriellen Systems. Somit ist eine reduzierte C der großen Gefäße ein Hauptfaktor bei der Entwicklung eines Bluthochdruckes (Briand et al. 2005). Dies wiederum steigert die Nachlast. Diese ist auch maßgeblich durch den peripheren Widerstand (SVR) bestimmt. Die gesteigerte Nachlast führt zu einer größeren Nachfrage von Sauerstoff im Myokard, doch die verminderte C reduziert gleichzeitig den diastolischen Fluss durch die Koronararterien (O'Rourke et al. 2002). Diese Zusammenhänge zeigen, dass C und SVR im menschlichen Kreislauf direkt voneinander abhängen und sich gegenseitig beeinflussen. Des Weiteren konnte dies ebenfalls im Kreislaufmodell beobachtet werden, da bei zunehmender SVR die Drücke im System ansteigen und die C abnimmt (siehe 5.5).

Bei den bisherigen Betrachtungen wurden entweder C oder der SVR einzeln variiert, während der andere Parameter konstant gehalten wurde. Hierbei wurden Schwankungen bei dem MPG und der berechneten AVA festgestellt, welche sich jedoch als nicht signifikant darstellten. Um einen Effekt von C oder SVR auf schweregradbestimmende Parameter endgültig auszuschließen, wurden beide Parameter simultan verändert. Hierbei wird eine physiologische Extremsituation erzeugt bei der die C minimal ( $C = 0,4 \text{ ml/mmHg}$ ) und der SVR maximal ( $\text{SVR} = 2200 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ ) ist. Dies entspricht auch dem physiologischen Ablauf, da wie oben beschrieben, bei einem Abfall der C der SVR ansteigt.

All diese Zusammenhänge finden sich auch physiologischer Weise beim Menschen. Mit zunehmendem Lebensalter sinkt die Windkesselfunktion der Aorta durch artherosklerotische Veränderungen. Dies führt, genau wie im Kreislaufmodell, zu einem Abfall der Compliance und vor allem zu einer Erhöhung des systolischen Blutdruckes (Speckmann et al. 2008).

Es folgt der Vergleich des mittleren Gradienten und der berechneten Klappenöffnungsfläche unter Normbedingungen und unter den oben beschriebenen physiologischen Extrembedingungen. Durch Veränderung der Stenosegrade der AS, sowie durch Hinzufügen einer Mitralinsuffizienz konnten alle Einflussfaktoren in den Vergleich mit einbezogen werden.

Eine signifikante Änderung des MPG im Vergleich Norm- und Extrembedingungen konnte auch bei zunehmenden Stenosegrad der Aortenklappe nicht festgestellt werden. Erst bei einer AS ( $\text{AVA} = 0,6 \text{ cm}^2$ ) und durch das Hinzufügen einer hochgradigen MI kommt es zu einem signifikanten Abfall des MPG. Unter Normbedingungen liegt der MPG bei  $41,1 \pm 5,9 \text{ mmHg}$  und sinkt unter physiologischen Extrembedingungen auf  $28,1 \pm 3,1 \text{ mmHg}$  ab. Im Kontrast dazu bleibt die berechnete Klappenöffnungsfläche auch bei dieser Ausgangssituation im Vergleich relativ konstant. Eine signifikante Änderung der berechneten Klappenöffnungsfläche ist somit bei keinem Stenosegrad oder bei gleichzeitiger MI zu erkennen. Während bei einer AS ( $\text{AVA} = 0,6 \text{ cm}^2$ ) und hochgradiger MI der MPG signifikant sinkt, ändert sich die berechnete AVA lediglich von  $0,51 \pm 0,03 \text{ cm}^2$  (Normbedingungen) auf  $0,55 \pm 0,04 \text{ cm}^2$  (Extrembedingungen).

Zusammenfassend ist zu sagen, dass eine alleinige Änderung der C oder des SVR zu keiner signifikanten Änderung der schweregradbestimmenden Parameter führt. Physiologisch ist jedoch die gegensinnige Veränderung beider Faktoren, d.h. eine Zunahme des SVR bei gleichzeitiger Abnahme der C bedeutsam. Herrscht nun eine hochgradige AS vor und eine

simultan auftretende Insuffizienz der Mitralklappe, kommt es zu einem signifikanten Abfall des MPG. Somit unterschätzt man den Schweregrad der AS unter physiologischen Extrembedingungen bei der alleinigen Betrachtung des MPG. Die berechnete AVA bleibt dessen ungeachtet relativ konstant und ist somit auch unter physiologischen Extrembedingungen ein solider Parameter bei der Evaluation einer AS. Unter physiologischen Extrembedingungen sollte somit eine Einschätzung der AS bei begleitender MI nur unter Interpretation von MPG und AVA erfolgen, da eine Änderung der C und des SVR durchaus Einfluss auf die Messwerte nehmen.

### 6.3 Limitationen

Für die bei den Untersuchungen erhobenen Daten gelten verschiedene Limitationen, da die Messungen in einem in-vitro Modellkreislauf nur bedingt auf die in-vivo Kreislaufsituation übertragbar sind. Mittels in-vitro Modellkreislauf lässt sich der Einfluss von verschiedenen kardialen und Kreislaufparameter zwar hoch standardisiert untersuchen, doch eine Beeinflussung der Parameter gegenseitig, wie wir es in-vivo vorfinden, kann nicht simuliert werden. Zu den Limitationen zählen:

Wie bereits im Kapitel 4.3.4.1 beschrieben sind die Messungen mittels CW- bzw. PW-Doppler flussabhängig. Die Berechnung des MPG über die Bernoulli-Gleichung spiegelt wider, dass es bei einem sinkenden Fluss über die Klappe zu einem Abfall des Druckgradienten, sowie der  $V_{\max}$  kommen wird. Somit spielt das SV eine zentrale Rolle bei der Bestimmung des MPG. Alle Parameter (z.B.: begleitende MI) welche Einfluss auf das Vorwärtsschlagvolumen nehmen, beeinflussen auch den MPG und die  $V_{\max}$ . Dies ist eine Limitation, welche sich nicht nur im in-vitro Modellkreislauf zeigt, sondern auch in-vivo, da es eine Besonderheit der echokardiographischen Bestimmung des MPG darstellt.

Eine weitere Limitation stellt der physiologisch in-vivo vorherrschende Frank-Starling-Mechanismus dar, welche im Modellkreislauf nicht simuliert werden konnte. Der arterielle Blutdruck spielt als Nachlast (Afterload) eine wichtige Rolle bei dem Frank-Starling-Mechanismus. Durch die erhöhte Nachlast verbleibt mehr Volumen im Herzen, da das SV zunächst verkleinert ist. Dies wiederum erhöht das enddiastolische Volumen. Dadurch steigert sich die Kontraktionskraft und es kann trotz Druckanstieg in der Aorta ein normales Schlagvolumen ausgeworfen werden (Speckmann et al. 2008). Anders als bei dem

beschriebenen Frank-Starling-Mechanismus wirft die Hubkolbenpumpe, unabhängig vom peripheren Widerstand, stets ein konstantes SV aus.

Eine Erhöhung des Blutdruckes (Afterload) spielt auch bei einer weiteren Limitation eine wichtige Rolle. Hier steht die Compliance im Mittelpunkt der Betrachtung. Ein erhöhter Blutdruck durch eine reduzierte C führt zu einer erhöhten diastolischen linksventrikulären Steifigkeit (Palmieri et al. 2003). Auch hier gilt: der Harvard-Ventrikel wirft stets ein konstantes SV aus. Eine erniedrigte diastolische Füllung, wie es bei einer diastolischen linksventrikulären Steifigkeitszunahme bei niedriger C zu erwarten wäre, kann somit nicht simuliert werden.

Die oben genannten Limitationen bedingen eine gewisse Divergenz der Ergebnisse dieser in-vitro Studie mit Studien unter in-vivo Bedingungen. So nimmt zum Beispiel der MPG in der dopplersonografischen Messung um 16 mmHg ab (Kadem et al. 2005). Dies ist zu erklären, da die Abnahme der C auch immer zu einer Abnahme der linksventrikulären Funktion führt (Briand et al. 2005).

Diese Mechanismen, welche sich im menschlichen Kreislauf abspielen, können in-vitro mit dem Harvard-Ventrikel nicht simuliert werden.

## 7 Schlussfolgerung

Der transvalvuläre Gradient und die berechnete Klappenöffnungsfläche sind wichtige Parameter für die Beurteilung und Schweregradbestimmung einer AS. Der etablierte Zusammenhang, dass die Abnahme der Aortenklappenöffnungsfläche zu einem signifikanten Anstieg des echokardiographisch gemessenen MPG führt, konnte in dem vorliegenden in-vitro-Kreislaufmodell bestätigt werden. Es konnte gezeigt werden, dass sich bei intakter Mitralklappe MPG und AVA als robuste Parameter für die Schweregradbestimmung einer AS darstellen, welche nur durch das SV signifikant und nicht durch kreislaufspezifische Parameter (C, SVR) beeinflusst werden. Dieser Zusammenhang könnte sich in-vivo anders darstellen, da hier der Frank-Starling-Mechanismus eine zentrale Rolle spielt, welcher im in-vitro-Kreislaufmodell nicht nachgeahmt werden konnte.

Bei Patienten mit multivalvulärer Herzerkrankung mit AS und gleichzeitigem Vorliegen einer leichtgradigen bzw. hochgradigen MI konnte nachgewiesen werden, dass der transvalvuläre MPG und das Vorwärtsschlagvolumen durch die MI signifikant abfallen, da das mitrale Regurgitationsvolumen ansteigt, während die berechnete AVA konstant bleibt. Sobald eine MI vorhanden ist, sind somit MPG bzw.  $V_{\max}$  nicht mehr gleichermaßen valide um eine hochgradige AS zu erkennen, unterdessen verändert sich die berechnete AVA nicht. Es konnte ebenfalls dargestellt werden, dass sich auch in physiologischen Extremsituationen (SVR maximal, C minimal) und begleitender hochgradiger MI die berechnete AVA nicht ändert, während es zu einem signifikanten Abfall des MPG kommt.

Die Analysen offenbaren direkte Zusammenhänge zwischen kardialen Parametern, begleitenden Klappenvitien und systemischen Parametern auf die Schweregradbestimmenden Parameter einer AS. Durch die Messung in einem in-vitro-Kreislaufmodell konnten die Messserien standardisiert durchgeführt werden. Weitere Beeinflussungen der Parameter durch physiologische Adaptationsprozesse des menschlichen Körpers sind jedoch nicht ausgeschlossen und müssen in-vivo validiert werden.

## 8 Literatur- und Quellenverzeichnis

- Amato MC, Moffa PJ, Werner KE, Ramires JA. 2001. Treatment decision in asymptomatic aortic valve stenosis: role of exercise testing. *Heart*, 86 (4):381-386.
- Arastéh K, Baenkler H-W, Bieber C, Brandt R, Chatterjee T. 2013. *Duale Reihe - Innere Medizin*. 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, Iung B, Otto CM, Pellikka PA, Quinones M, American Society of E, European Association of E. 2009. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr*, 22 (1):1-23; quiz 101-102.
- Bonow RO, Carabello B, de Leon AC, Edmunds LH, Jr., Fedderly BJ, Freed MD, Gaasch WH, McKay CR, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Rahimtoola SH, Ritchie JL, Cheitlin MD, Eagle KA, Gardner TJ, Garson A, Jr., Gibbons RJ, Russell RO, Ryan TJ, Smith SC, Jr. 1998. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. Executive Summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Valvular Heart Disease). *J Heart Valve Dis*, 7 (6):672-707.
- Briand M, Dumesnil JG, Kadem L, Tongue AG, Rieu R, Garcia D, Pibarot P. 2005. Reduced systemic arterial compliance impacts significantly on left ventricular afterload and function in aortic stenosis: implications for diagnosis and treatment. *J Am Coll Cardiol*, 46 (2):291-298.
- Burwash IG, Thomas DD, Sadahiro M, Pearlman AS, Verrier ED, Thomas R, Kraft CD, Otto CM. 1994. Dependence of Gorlin formula and continuity equation valve areas on transvalvular volume flow rate in valvular aortic stenosis. *Circulation*, 89 (2):827-835.
- Chockalingam A, Venkatesan S, Subramaniam T, Jagannathan V, Elangovan S, Alagesan R, Gnanavelu G, Dorairajan S, Krishna BP, Chockalingam V, Symptomatic Cardiac Obstruction-Pilot Study of Enalapril in Aortic S. 2004. Safety and efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors in symptomatic severe aortic stenosis: Symptomatic Cardiac Obstruction-Pilot Study of Enalapril in Aortic Stenosis (SCOPE-AS). *Am Heart J*, 147 (4):E19.
- Connolly HM, Oh JK, Orszulak TA, Osborn SL, Roger VL, Hodge DO, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ. 1997. Aortic valve replacement for aortic stenosis with severe left ventricular dysfunction. Prognostic indicators. *Circulation*, 95 (10):2395-2400.

- Daniel WG, Baumgartner H, Gohlke-Bärwolf C, Hanrath P, Horstkotte D, Koch KC, Mügge A, Schäfers HJ, Flachskampf FA. 2006a. Leitlinie - Klappenvitien im Erwachsenenalter. *Clinical Research in Cardiology* 95:620-641.
- Daniel WGB, H., Gohlke-Bärwolf C, Hanrath P, Horstkotte D, Koch KC, Mügge A, Schäfers HJ, Flachskampf FA. 2006b. Leitlinie - Klappenvitien im Erwachsenenalter. *Clinical Research in Cardiology* 95:620-641.
- Davies SW, Gershlick AH, Balcon R. 1991. Progression of valvar aortic stenosis: a long-term retrospective study. *Eur Heart J*, 12 (1):10-14.
- deFilippi CR, Willett DL, Brickner ME, Appleton CP, Yancy CW, Eichhorn EJ, Grayburn PA. 1995. Usefulness of dobutamine echocardiography in distinguishing severe from nonsevere valvular aortic stenosis in patients with depressed left ventricular function and low transvalvular gradients. *Am J Cardiol*, 75 (2):191-194.
- Erbrecht R, Felsch M, König H, Kricke W, Martin K, Pfeil W, Winter R, Wörstenfeld W. 2006. *Das große Tafelwerk*. 1. Auflage. Berlin: Cornelsen Verlag
- Eslami M, Rahimtoola SH. 2003. Prophylactic aortic valve replacement in older patients for mild aortic stenosis during coronary bypass surgery. *Am J Geriatr Cardiol*, 12 (3):197-200.
- Filsoufi F, Aklog L, Adams DH, Byrne JG. 2002. Management of mild to moderate aortic stenosis at the time of coronary artery bypass grafting. *J Heart Valve Dis*, 11 Suppl 1:S45-49.
- Flachskampf FA. 2011. *Praxis der Echokardiografie - Das Referenzwerk zur echokardiografischen Diagnostik*. 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- Gekle M, Wischmeyer E, Gründer S, Petersen M, Schwab A. 2010. *Taschenbuch Physiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Herold G. 2014. *Innere Medizin*. Köln: Dr. Gerd Herold.
- Horacek M, Mohlenkamp S, Mahabadi AA, Churzidse S, Moebus S, Jockel KH, Erbel R. 2012. [Prevalence of arterial hypertension in the population of Western Germany: Heinz Nixdorf Recall Study]. *Herz*, 37 (7):721-727.
- Iung B, Gohlke-Barwolf C, Tornos P, Tribouilloy C, Hall R, Butchart E, Vahanian A, Working Group on Valvular Heart D. 2002. Recommendations on the management of the asymptomatic patient with valvular heart disease. *Eur Heart J*, 23 (16):1253-1266.

- Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of C, European Association for Cardio-Thoracic S, Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Iung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M. 2012. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*, 33 (19):2451-2496.
- Kadem L, Dumesnil JG, Rieu R, Durand LG, Garcia D, Pibarot P. 2005. Impact of systemic hypertension on the assessment of aortic stenosis. *Heart*, 91 (3):354-361.
- Karagounis A, Valencia O, Chandrasekaran V, Smith J, Brecker S, Jahangiri M. 2004. Management of patients undergoing coronary artery bypass graft surgery with mild to moderate aortic stenosis. *J Heart Valve Dis*, 13 (3):369-373.
- Klein AL, Burstow DJ, Tajik AJ, Zachariah PK, Taliencio CP, Taylor CL, Bailey KR, Seward JB. 1990. Age-related prevalence of valvular regurgitation in normal subjects: a comprehensive color flow examination of 118 volunteers. *J Am Soc Echocardiogr*, 3 (1):54-63.
- Lauten A, Zahn R, Horack M, Sievert H, Linke A, Ferrari M, Harnath A, Grube E, Gerckens U, Kuck KH, Sack S, Senges J, Figulla HR, German Transcatheter Aortic Valve Interventions Registry I. 2012. Transcatheter aortic valve implantation in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Interv*, 5 (5):552-559.
- Lauten A, Figulla HR, Mollmann H, Holzhey D, Kotting J, Beckmann A, Veit C, Cremer J, Kuck KH, Lange R, Zahn R, Sack S, Schuler G, Walther T, Beyersdorf F, Bohm M, Heusch G, Meinertz T, Neumann T, Welz A, Mohr FW, Hamm CW, Board GE. 2014. TAVI for low-flow, low-gradient severe aortic stenosis with preserved or reduced ejection fraction: a subgroup analysis from the German Aortic Valve Registry (GARY). *EuroIntervention*, 10 (7):850-859.
- Levy F, Laurent M, Monin JL, Maillet JM, Pasquet A, Le Tourneau T, Petit-Eisenmann H, Gori M, Jobic Y, Bauer F, Chauvel C, Leguerrier A, Tribouilloy C. 2008. Aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis operative risk stratification and long-term outcome: a European multicenter study. *J Am Coll Cardiol*, 51 (15):1466-1472.
- Lindroos M, Kupari M, Heikkila J, Tilvis R. 1993. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol*, 21 (5):1220-1225.
- Mascherbauer J, Schima H, Rosenhek R, Czerny M, Maurer G, Baumgartner H. 2004. Value and limitations of aortic valve resistance with particular consideration of low flow-low gradient aortic stenosis: an in vitro study. *Eur Heart J*, 25 (9):787-793.



- Mitchell GF. 1999. Pulse pressure, arterial compliance and cardiovascular morbidity and mortality. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 8 (3):335-342.
- Mohler ER, 3rd, Gannon F, Reynolds C, Zimmerman R, Keane MG, Kaplan FS. 2001. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation*, 103 (11):1522-1528.
- Monin JL, Quere JP, Monchi M, Petit H, Baleynaud S, Chauvel C, Pop C, Ohlmann P, Lelguen C, Dehant P, Tribouilloy C, Gueret P. 2003. Low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. *Circulation*, 108 (3):319-324.
- Nickenig G, Mohr FW, Kelm M, Kuck KH, Boekstegers P, Hausleiter J, Schillinger W, Brachmann J, Lange R, Reichenspurner H. 2013. Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung und der Deutschen Gesellschaft für Thorax- Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. *Kardiologie*, 7:76–90.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM, 3rd, Thomas JD, American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice G. 2014. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 63 (22):e57-185.
- O'Brien KD, Reichenbach DD, Marcovina SM, Kuusisto J, Alpers CE, Otto CM. 1996. Apolipoproteins B, (a), and E accumulate in the morphologically early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 16 (4):523-532.
- O'Brien KD, Zhao XQ, Shavelle DM, Caulfield MT, Letterer RA, Kapadia SR, Probstfield JL, Otto CM. 2004. Hemodynamic effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with mild to moderate aortic stenosis and preserved left ventricular function. *J Investig Med*, 52 (3):185-191.
- O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE. 2002. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *Am J Hypertens*, 15 (5):426-444.
- Odell JA, Mullany CJ, Schaff HV, Orszulak TA, Daly RC, Morris JJ. 1996. Aortic valve replacement after previous coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*, 62 (5):1424-1430.
- Otto CM, Pearlman AS, Gardner CL. 1989. Hemodynamic progression of aortic stenosis in adults assessed by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol*, 13 (3):545-550.

- Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. 1999. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med*, 341 (3):142-147.
- Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, Kraft CD, Miyake-Hull CY, Schwaegler RG. 1997. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation*, 95 (9):2262-2270.
- Palmieri V, Bella JN, Roman MJ, Gerds E, Papademetriou V, Wachtell K, Nieminen MS, Dahlof B, Devereux RB. 2003. Pulse pressure/stroke index and left ventricular geometry and function: the LIFE Study. *J Hypertens*, 21 (4):781-787.
- Popescu BA, Andrade MJ, Badano LP, Fox KF, Flachskampf FA, Lancellotti P, Varga A, Sicari R, Evangelista A, Nihoyannopoulos P, Zamorano JL, European Association of E, Document R, Derumeaux G, Kasprzak JD, Roelandt JR. 2009. European Association of Echocardiography recommendations for training, competence, and quality improvement in echocardiography. *Eur J Echocardiogr*, 10 (8):893-905.
- Rosenhek R, Maurer G, Baumgartner H. 2002. Should early elective surgery be performed in patients with severe but asymptomatic aortic stenosis? *Eur Heart J*, 23 (18):1417-1421.
- Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, Maurer G, Baumgartner H. 2000. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med*, 343 (9):611-617.
- Rosenhek R, Klaar U, Schemper M, Scholten C, Heger M, Gabriel H, Binder T, Maurer G, Baumgartner H. 2004. Mild and moderate aortic stenosis. Natural history and risk stratification by echocardiography. *Eur Heart J*, 25 (3):199-205.
- Ross J, Jr., Braunwald E. 1968. Aortic stenosis. *Circulation*, 38 (1 Suppl):61-67.
- Rossi A, Dandale R, Nistri S, Faggiano P, Cicoira M, Benfari G, Onorati F, Santini F, Messika-Zeitoun D, Enriquez-Sarano M, Vassanelli C. 2014. Functional mitral regurgitation in patients with aortic stenosis: prevalence, clinical correlates and pathophysiological determinants: a quantitative prospective study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 15 (6):631-636.
- Speckmann E, Hescheler J, Köhling R. 2008. *Physiologie* 5. Auflage. München: Urban & Fischer Verlag.
- Statistisches\_Bundesamt. 2013. Todesursachen in Deutschland. Fachserie 12, 4.

Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, Kitzman DW, Otto CM. 1997. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. J Am Coll Cardiol, 29 (3):630-634.

Sutton-Tyrrell K, Newman A, Simonsick EM, Havlik R, Pahor M, Lakatta E, Spurgeon H, Vaitkevicius P. 2001. Aortic stiffness is associated with visceral adiposity in older adults enrolled in the study of health, aging, and body composition. Hypertension, 38 (3):429-433.

Teirstein P, Yeager M, Yock PG, Popp RL. 1986. Doppler echocardiographic measurement of aortic valve area in aortic stenosis: a noninvasive application of the Gorlin formula. J Am Coll Cardiol, 8 (5):1059-1065.

## 9 Addendum

### 9.1 Impact of Concomitant Mitral Regurgitation on Transvalvular Gradient and Flow in Severe Aortic Stenosis – Insights from a Systematic ex-vivo Analysis

<sup>1</sup> Felix Katte, Marcus Franz<sup>1</sup>, Hans R. Figulla<sup>1</sup>, David Leistner<sup>2</sup>, Ulf Landmesser<sup>2</sup>, Alexander Lauten<sup>2</sup>

<sup>1</sup> University Heart Center Jena, Jena, Germany; <sup>2</sup> Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Berlin, Germany

#### Background:

Evaluation of aortic stenosis (AS) is based on measurement of mean transvalvular gradient (MPG), flow velocity ( $v_{\max}$ ) and calculation of aortic valve area (AVA). According to guideline recommendation there is a treatment indication in symptomatic AS if MPG is  $>40\text{mmHg}$  or  $v_{\max} >4.0\text{m/sec}$ . The purpose of the present in-vitro study was to analyse the impact of systemic hemodynamic variables (e.g. stroke volume, heart rate, peripheral vascular resistance SVR, arterial compliance C) and concomitant mitral regurgitation on MPG and  $v_{\max}$  in severe AS.

#### Methods and results:

A pulsatile mock circulatory model was set up to study valve function with ejection pressure ranging from 0-300mmHg, SV from 30 to 100ml, heart rate from 40 to 100bpm and maintaining distal compliance (0.4-2.0) and resistance (600-2200dyn\*sec\*cm<sup>-5</sup>). Stenotic (valve area [AVA]: 1cm<sup>2</sup>, 0,8 cm<sup>2</sup> and 0,6 cm<sup>2</sup>) and insufficient biological valves (n=8) (moderate: effective regurgitation orifice (EROA)  $< 0,2\text{ cm}^2$ ; severe: EROA  $> 0,4\text{ cm}^2$ ) were positioned in the model in aortic and mitral position, respectively. Systematic analysis of interdependence of aortic MPG and  $v_{\max}$  from concomitant MR with EROA  $< 0,2\text{ cm}^2$  or EROA  $> 0,4\text{ cm}^2$ , systemic vascular resistance (SVR) and systemic compliance (C) was performed using Doppler ultrasound and direct pressure measurements. In absence of severe MR, a given stepwise increase of SV and decrease of aortic VA resulted in a proportional increase of aortic MPG.

When MR with EROA  $< 0,2\text{ cm}^2$  or EROA  $> 0,4\text{ cm}^2$  were introduced into the model forward stroke volume significantly decreased ( $70,9 \pm 1,1\text{ ml}$  vs.  $60,8 \pm 1,6\text{ ml}$  vs.  $47,4 \pm 1,1\text{ ml}$ ;  $p=0,02$ ) while mitral regurgitant volume increased proportionally. This was associated with a subsequent reduction of aortic MPG ( $57,1 \pm 9,4\text{ mmHg}$  vs.  $48,6 \pm 13,8$  vs.  $33,64 \pm 9,5$

mmHg;  $p=0,035$ ) and  $v_{\max}$  ( $5,09 \pm 0,4$  m/s vs.  $4,91 \pm 0,73$  m/s vs.  $3,75 \pm 0,57$  m/s;  $p=0,007$ ), while calculated aortic VA remained unchanged (without MR:  $VA= 0,53 \pm 0,04$  cm<sup>2</sup>; with MR:  $VA= 0,52 \pm 0,05$  cm<sup>2</sup>;  $p= 0,932$ ).

In the setting of severe AS without MR, changes of SVR and C did not impact on aortic MPG (low SVR:  $66 \pm 13,8$  mmHg vs. high SVR:  $60,9 \pm 9,2$  mmHg;  $p=0,515$ ; low C  $61,1 \pm 20$  mmHg vs. high C  $71,5 \pm 13,5$  mmHg;  $p=0,363$ ) and  $v_{\max}$  (SVR:  $5,5 \pm 0,43$  m/s vs.  $5,4 \pm 0,36$  m/s;  $p=0,621$ ; C:  $5,3 \pm 0,62$  m/s vs.  $5,6 \pm 0,44$  m/s;  $p=0,468$ ).

In concomitant MR with EROA  $> 0,4$  cm<sup>2</sup>, MPG and  $v_{\max}$  in severe AS were not significantly reduced by increase SVR ( $36,6 \pm 2,2$  mmHg vs.  $34,9 \pm 5,6$  mmHg;  $p=0,608$ ;  $3,89 \pm 0,18$  m/s vs.  $3,96 \pm 0,28$  m/s;  $p=0,674$ ).

### Conclusions:

Apart from LV functional impairment, systemic hemodynamic variables and concomitant MR with EROA  $> 0,4$  cm<sup>2</sup> may impact forward stroke volume and potentially affect diagnostic accuracy of MPG and  $v_{\max}$  measurements in severe AS. MPG and  $v_{\max}$  in severe AS are flow dependent and can be significantly affected by a reduction of forward stroke volume in concomitant MR with EROA  $> 0,4$  cm<sup>2</sup>. In contrast, calculated AVA which is known to be susceptible to miscalculation appears to be a robust parameter of AS evaluation if MR is present. MPG,  $v_{\max}$  and calculated AVA are not affected by changes in SVR and C in severe AS.

## 9.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Aufbau des Versuchskreislaufes.....	18
Abbildung 2:	Compliance-Element.....	21
Abbildung 3:	Schweineperikardklappe mit eingebrachtem Koronarstent zur Realisierung einer standardisierten Klappeninsuffizienz .....	22
Abbildung 4:	Insuffizienzjet bei hochgradiger Mitralinsuffizienz.....	23
Abbildung 5:	Darstellung der verschiedenen Messserien aufgegliedert nach Grad der AS, sowie Koexistenz einer MI.....	24
Abbildung 6:	Schematische Darstellung einer Herzklappe mit zentripedal gesetzten Nähten .....	25
Abbildung 7:	Flowchart - Messabläufe.....	25
Abbildung 8:	Schematische Zeichnung des Kugelhahnventils .....	27
Abbildung 9:	Volumendehnungskurve für ein Luftvolumen von 850 ml.....	30
Abbildung 10:	Aufbau des Versuchskreislaufes ohne Mitralklappe .....	36
Abbildung 11:	Aufbau zur Kalibrierung .....	37
Abbildung 12:	Aufbau zur Messung .....	37
Abbildung 13:	Anstieg des MPG in Abhängigkeit vom Stenosegrad.....	41
Abbildung 14:	Abhängigkeit des MPG vom peripheren Widerstand .....	43
Abbildung 15:	Einfluss der Compliance auf den systolischen und diastolischen Druck.....	45
Abbildung 16:	Einfluss der Mitralinsuffizienz auf das gemessene Schlagvolumen.....	48
Abbildung 17:	Einfluss der Mitralinsuffizienz auf den mittleren Gradienten bei unterschiedlichen Schlagvolumina .....	51
Abbildung 18:	Einfluss des Widerstandes auf den mittleren Gradienten bei MI .....	52
Abbildung 19:	Einfluss der Compliance auf die berechnete Klappenöffnungsfläche bei begleitender Mitralinsuffizienz .....	57
Abbildung 20:	Volumen-Druck-Kurve des Compliance-Elementes .....	58
Abbildung 21:	Compliance-Druck-Kurve des Compliance-Elementes .....	59
Abbildung 22:	Vergleich des mittleren Gradienten unter Normbedingungen und physiologischem Extrem bei unterschiedlichen Messserien.....	60

### 9.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Echokardiographische Kriterien für die Definition einer schweren AS.....	12
Tabelle 2:	Stadien der Aortenklappenstenose nach ACC/AHA.....	12
Tabelle 3:	Verhältnis von Compliance zu Luftvolumen .....	31
Tabelle 4:	Einfluss des Schlagvolumens auf den MPG und die AVA .....	39
Tabelle 5:	Abhängigkeit der AVA von dem SV bei unterschiedlichen Stenosegraden der Aortenklappe.....	40
Tabelle 6:	Abhängigkeit des MPG von dem SV bei unterschiedlichen Stenosegraden der Aortenklappe.....	40
Tabelle 7:	Einfluss des Widerstandes auf die berechnete Klappenöffnungsfläch mittels CW – Doppler und Kontinuitätsgleichung .....	42
Tabelle 8:	Einfluss des Widerstandes auf den transvalvulären Gradienten bei unterschiedlichem Stenosegrad der AS .....	44
Tabelle 9:	Einfluss der Compliance auf den transvalvulären Gradienten .....	46
Tabelle 10:	Einfluss der Compliance auf die berechnete Klappenöffnungsfläche.....	47
Tabelle 11:	Einfluss der AS auf das gemessene Schlagvolumen bei Mitralinsuffizienz ..	49
Tabelle 12:	Einfluss der MI auf den MPG bei unterschiedlichen Schlagvolumina .....	51
Tabelle 13:	Einfluss der MI auf den MPG bei unterschiedlichem SVR.....	53
Tabelle 14:	Abhängigkeit der Klappenöffnungsfläche vom peripheren Widerstand bei begleitender Mitralinsuffizienz.....	54
Tabelle 15:	Abhängigkeit des transvalvulären Gradienten von der Compliance bei begleitender Mitralinsuffizienz .....	55
Tabelle 16:	Abhängigkeit des berechneten AVA von der Compliance bei begleitender Mitralinsuffizienz .....	56
Tabelle 17:	Vergleich des MPG unter Norm- und unter Extrembedingungen.....	61
Tabelle 18:	Vergleich der AVA unter Norm- und unter Extrembedingungen.....	61

## 9.4 Danksagung

Die vorliegende Arbeit wäre ohne die Unterstützung zahlreicher Personen nicht zu verwirklichen gewesen.

Als erstes möchte ich Prof. Dr. med. Alexander Lauten, welcher mir dieses faszinierende Thema zur Verfügung stellte, herzlichst Danken. Auch in schwierigen Phasen hat er mich stets aufgebaut und geholfen. Des Weiteren möchte ich mich für eine umfassende Betreuung, durchgehende Erreichbarkeit und ständigen Rat bei Ihm bedanken. Ich habe dies nie als selbstverständlich angesehen. Herzlichen Dank.

Ebenfalls dankenswert ist die Unterstützung von der MTA Annett Schmidt, welche stets ohne Probleme verschiedenste Materialien und nötiges Equipment für die Messungen akquiriert hat.

Ein Dank gilt den zentralen Forschungswerkstätten des Universitätsklinikums Jena. Besonders zu erwähnen sind Günter Ditze und Günther Sammler, welche mir bei der Umsetzung meiner für den Kreislauf selbst entwickelten Prototypen in eine solide Konstruktion behilflich waren und dies auch technisch umsetzten.

Ein weiterer Dank gilt der Abteilung für Kardiotechnik der Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Jena, welche mir notwendige Apparaturen für die Messungen zur Verfügung stellten.

Großer Dank gebührt meinem Vater Eckart Katte. Er stand mir zu jeder Zeit mit Rat zur Seite und die graphische Umsetzung von einigen Abbildungen wäre ohne seine fachkundige Hilfe nicht möglich gewesen.

Ein persönlicher Dank gilt meiner Lebensgefährtin, meiner Familie und meinen engsten Freunden, welche mich anhaltend bei der Erstellung meiner Arbeit unterstützt und dies mit großer Interesse verfolgt haben.



## **Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes unterstützt haben: Prof. Dr. med. Alexander Lauten,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum

Unterschrift des Verfassers